UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950 NUMÉRO 109

CONTRIBUTION
A LA
THÉRAPEUTIQUE DES ARTÉRITES
PAR LE
CURARE INTRA-ARTÉRIEL

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Décembre 1950

par

Raymond MISSON

Elève à l'Ecole du Service de Santé Militaire

Membres du Jury :

- MM. MÉRIEL ..... Président
- BONHOURE.. Assesseurs
- DIEULAFÉ.... Assesseurs
- LAPORTE.... Assesseurs
- BAZEX ..... Suppléant

IMPRIMERIE DU COMMERCE, 10, rue Croix-Baragnon, TOULOUSE

—

1950

CONTRIBUTION
A LA
THÉRAPEUTIQUE DES ARTÉRITES
PAR LE
CURARE INTRA-ARTERIEL

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548911_0028

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950 NUMÉRO 109

CONTRIBUTION

A LA

THÉRAPEUTIQUE DES ARTÉRITES

PAR LE

CURARE INTRA-ARTÉRIEL

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Décembre 1950

par

Raymond MISSON

Elève à l'Ecole du Service de Santé Militaire

Membres du Jury

MM.	MERIEL	Président
	BONHOURE..	Assesseurs
	DIEULAFÉ....	
	LAPORTE	
	BAZEX	Suppléant

IMPRIMERIE DU COMMERCE, 10, rue Croix-Baragnon, TOULOUSE

—

1950

FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de TOULOUSE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN	MM. LEFEBVRE.
ASSESSEUR	BRUSTIER
DOYENS HONORAIRES	GORSE. CALVET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RISPAL. LAFFORGUE. — MM. MERIEL. CLERMONT SERR. — MM. RIBAUT. GARIPUY VALLOIS

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiatrie	MM. RISER.
Clinique médicale	TAPIE. ROQUES.
Clinique obstétricale	GUILHEM.
Physiologie	SOULA.
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING.
Physique biologique et médicale	BUGNARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA.
Chimie et Toxicologie	BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologique	LEFEBVRE.
Anatomie	LAZORTHES.
Histoire naturelle	DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.).
Pharmacie chimique	CAUJOLLE.
Pathologie interne et Clinique des maladies de la tuberculose	MOREL.
Bactériologie, hygiène médecine sociale	ANDRIEU.
Clinique Chirurgicale infantile et Orthopédie	VIRENQUE
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.).
Matière médicale	VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL.
Anatomie pathologique	FABRE (J.).
Clinique oto-rhino-laryngologique et chirurgie	CALVET.
Clinique ophtalmologique	CALMETTES.
Chimie biologique	VALDIGUIE.
Médecine légale et du Travail	PLANQUES.
Histologie et embryologie	BROUSSY.
Médecine sociale	BOUNHOURE
Pathologie chirurgicale	GRIMOUD.
Thérapeutique	GADRAT.
Stomatologie	CADENAT.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	M. BAISSET.
Anatomie	COULOUMA.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie	POULHÈS
Histologie	BIMES
Sciences Naturelles	BOUISSET
Pharmacie	COUTURIER.
Botanique	Mme DULUCQ-MATHOU.
Bactériologie	Mme ENJALBERT
Chimie Biologique	POLONOVSKI
Physique Médicale	AUVERGNAT
Chimie générale pharmaceutique	BLANC.

AGRÉGÉS

Médecine	MM. DARNAUD. GERAUD. DARDENNE LAPORTE. BAUDOT	Chirurgie	MM. RIEUNAU. DIEULAFÉ. DAMBRIN (P.)

Ophtalmologie	MM. DEODATI.
Physique médicale	MARQUES.
Obstétrique	PONTONNIER
Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX.
Urologie	LHEZ (ch. d. f.)

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM. GUILHEM
Chimie Biologique	DOUSTE-BLAZY
Chimie minérale	BLANC.
Chimie pathologique	VALDIGUIE.
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT.
Dermatologie et syphiligraphie	BAZEX.
Législation pharmaceutique	BOUISSET.
Tuberculose	MOREL.
Chirurgie-Pulmonaire	DAMBRIN (P.)
Parasitologie	LASSERRE.
Cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU.
Chimie analytique	BLANC.
Hydrologie et Géologie	ASTRE.
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS.
Pharmacodynamie (Médecine)	BAISSET
Pharmacodynamie (Pharmacie)	CAUJOLLE.
Bactériologie et Hygiène	LAPORTE.
Urologie	LHEZ.
Ophtalmologie	DEODATI.
Neuro-Chirurgie	LAZORTHES.
Mycologie	MORQUER
Physiologie	COLOMBIES
Psychiatrie.	GAYRAL

Secrétaire de la Faculté..... M. ARGILAS

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE

LÉOPOLD FORMENT

Médecin

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A LA MEMOIRE DE MON ONCLE

PAUL MISSON

Médecin

Qui seraient heureux à pareil jour.

A MA MERE

En bien faible témoignage de mon affection et de ma reconnaissance.

A MA FEMME

A MA FILLE

Avec toute la sincère affection que je leur porte.

A TOUS MES PARENTS

A LA FAMILLE DE MA FEMME

Avec l'expression de ma très cordiale sympathie.

A MES AMIS

A MES CAMARADES DE L'ECOLE DE SANTE MILITAIRE

A MON PRESIDENT DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR MERIEL

Professeur à la Faculté de Médecine
Médecin des Hôpitaux
Membre de la Société Française de Cardiologie

Qui a bien voulu me procurer le sujet de cette thèse. Je le remercie respectueusement de sa bienveillance et du grand honneur qu'il m'a fait d'en accepter la présidence.

A NOTRE JURY DE THESE :

A Monsieur le Professeur BONHOURE

Professeur à la Faculté
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

En témoignage de déférente gratitude pour son enseignement de la Faculté et de son Service de l'Hôtel-Dieu.
Respectueux remerciements pour l'honneur qu'il me fait en participant à mon Jury.

A Monsieur le Professeur DIEULAFE

Professeur agrégé à la Faculté

Je le remercie vivement et l'assure de mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur Jacques LAPORTE

Professeur Agrégé à la Faculté

Avec l'expression de ma respectueuse reconnaissance pour ses premières leçons d'initiation à l'Hôtel-Dieu, en 1944, et pour l'accueil bienveillant qu'il m'a toujours réservé.

A Monsieur le Docteur BAZEX

Chargé de Cours à la Faculté

Qui m'a toujours accueilli dans son service avec tant de complaisance et m'a fait apprécier l'intérêt pratique de la Dermatologie.

A MES MAITRES DE LA FACULTE
DE MEDECINE ET DES HOPITAUX CIVILS
ET MILITAIRES DE TOULOUSE ET DE LYON

A Monsieur le Docteur G. ENRIA

« *medico-chirurgico*
Assistante clinica-chirurgica Universita Torino »

En témoignage de respectueuse reconnaissance pour les documents qu'il nous a transmis au sujet de cette méthode thérapeutique dont il est le promoteur.

A Messieurs les Docteurs H. LABORIT
et P. CHAILLOT, *Médecins de la Marine*

J'ai si souvent utilisé les publications de leurs travaux sur le curare. Hommages respectueux.

A MES CHEFS

INTRODUCTION

Le Professeur MÉRIEL *nous a fait l'honneur de nous confier, à l'occasion de notre thèse, la présentation de six résultats de traitements des artérites des membres par des injections intra-artérielles de faibles doses de curare.*

Traitement réalisé dans son Service de Médecine d'après la méthode d'un clinicien italien.

Dans une première partie de notre exposé nous rappellerons l'importance des phénomènes vasomoteurs dans les artérites des membres et dans la maladie de Raynaud, que les travaux de LERICHE *ont surtout mis en évidence.*

Nous allons étudier ensuite dans un deuxième chapitre le curare à un double point de vue. Passant rapidement sur ses propriétés curarisantes, de tous temps connues et utilisées à des fins diverses..., nous allons plus longuement examiner les propriétés d'action de la drogue sur le système neurovégétatif et les appareils qui en dépendent, ainsi que quelques applications thérapeutiques.

L'utilisation de ces propriétés neurovégétatives du curare à la thérapeutique des artérites des membres, par l'injection intra-artérielle, fera l'objet de la troisième partie de cet ouvrage.

Mais cette pharmacodynamie du curare relève encore beaucoup du domaine de l'hypothèse, et, si nous exposons l'origine, les modalités d'emploi, les résultats et les inductions pharmacodynamiques au sujet de six observations contrôlées et suivies, nous nous garderons d'affirmer le mécanisme d'action de la drogue.

PREMIERE PARTIE

IMPORTANCE DU SPASME ARTÉRIEL DANS LES ARTÉRITES

Tonus vasculaire et artériel

Spasmes artériels

Thérapeutiques anti-spasmodiques

I. - RAPPEL DE PHYSIOLOGIE VASOMOTRICE

La vasomotricité tient sous sa dépendance la régulation de la Tension artérielle et la régulation du débit sanguin dans les différents points de l'économie.

Artères et artérioles, comme d'ailleurs l'ensemble des vaisseaux sanguins, qui constituent un réseau harmonisé, représentent des vecteurs actifs doués d'une vasomotricité constante et dirigée, mais qui peut présenter des variations pathologiques.

Nous allons rapidement passer en revue les connaissances admises quant à l'appareil musculaire artériel, son innervation et sa régulation.

Le tonus artériel

L'appareil musculaire lisse.

La paroi artérielle est composée de trois tuniques : une couche externe conjonctive, une couche interne qui est un épithélium pavimenteux, l'intima, et une tunique moyenne constituée par des fibres élastiques et des fibres musculaires lisses circulaires. Cette couche moyenne confère à l'artère ses propriétés fonctionnelles : l'élasticité et la contractilité.

Les fibres circulaires lisses apparaissent dans la tunique moyenne a mesure que l'on s'éloigne du cœur. Nulles dans les gros troncs elles sont très importantes dans les artérioles. Celles-ci par l'adaptation de leur lumière aux besoins des organes qu'elles irriguent règlent l'importance de la circulation locale.

Cette fonction contractile est essentielle. La moin-

dre diminution dans le calibre du vaisseau entraîne une variation considérable du débit sanguin. Rappelons la Loi de POISEUILLE : « le débit d'un liquide dans un tube capillaire varie en fonction de la 4me puissance du diamètre. »

La musculature lisse des parois artérielles est en semi contraction permanente, cet état constitue le *tonus artériel* qui est entretenu et modifié par un double mécanisme de régulation : régulation nerveuse et régulation humorale.

A) LA RÉGULATION NERVEUSE.

La vasomotricité est sous la dépendance de plusieurs interventions nerveuses complexes et dont nous n'avons qu'une connaissance incomplète surtout en ce qui concerne la vasodilation.

1° *Les centres autonomes et les plexus nerveux vasculaires.*

BACQ, BROUHA, HEYMANS ont montré que le tonus vasculaire se rétablit après la destruction des chaînes sympathiques paravertébrales. En outre, si l'on fait la sympathectomie périartérielle, en une quinzaine de jours les réactions circulatoires redeviennent normales. D'ailleurs les vaisseaux énervés, ou les fragments de vaisseaux observés in vitro, sont animés de mouvements rythmiques lents en l'absence de toute excitation.

Se basant sur l'expérience et la clinique, LERICHE et FONTAINE déclarent : « tout se passe comme s'il existait à la périphérie des centres muraux maintenant la pression quand le centre bulbaire est supprimé. Le système de la vasomotricité se comporte comme s'il possédait des centres périphériques ayant une véritable autonomie d'action. » (48)

Mais beaucoup d'auteurs n'y voient qu'une propriété particulière, purement musculaire, de la fibre lisse.

Et, au point de vue histologique, l'organisation nerveuse de la paroi artérielle a créé beaucoup de discussions. Nous nous contenterons de donner les récentes conclusions de Guy LAZORTHES dans son livre sur le système neurovasculaire (44). « Les derniers travaux sur l'appareil nerveux interstitiel des artères ont attiré l'attention sur :

1) l'existence d'importants plexus, situés dans les plans superficiels et profonds de l'artère, et constituant une voie longue, microscopique, intrapariétale.

2) La terminaison des fibres motrices par un réseau syncitial terminal (conception qui détruit le dogme de l'unité du neurone sympathique).

3) La rareté des cellules ganglionnaires et au contraire la présence de cellules interstitielles, dont le rôle serait de servir d'intermédiaire entre le réseau syncitial et les fibres musculaires, et qui représentent peut être le centre périphérique autonome intrapariétal, avec lequel les fibres postganglionnaires viennent prendre contact.

4) La fréquence d'organes récepteurs groupés en certains points. »

Terminons le débat en signalant que BOEKE, cité par LERICHE (48), a été amené à considérer les éléments interstitiels comme des éléments ganglionnaires primitifs intermédiaires, en connexion sympathique étendue avec les autres cellules ganglionnaires du plexus sympathique, et qu'ils jouent vraisemblablement un rôle de « câble » entre les divers éléments sympathiques.

2° *Les voies végétatives extrinsèques de la vasomotricité*
Voies Efférentes.

a) *Les Nerfs vasoconstricteurs*

Ils ont été observés par STILLING en 1840 puis démontrés par les expériences de Claude BERNARD sur la vasomotricité de l'oreille du lapin.

A part quelques éléments contenus dans le pneumogastrique, tous les nerfs vasoconstricteurs sortent de la moëlle par les rameaux communicants blancs et parviennent à la chaîne ganglionnaire sympathique paravertébrale. De là les nerfs destinés aux membres rejoignent les nerfs rachidiens par les rameaux communicants gris. Mais les nerfs se rendant aux vaisseaux de la racine des membres naissent directement de la chaîne sympathique latérovertébrale et de ses branches viscérales.

Mode d'action :

L'influx nerveux vasoconstricteur se transmet au muscle lisse de la paroi artérielle par sécrétion locale d'adrénaline. L'adrénaline provoque un effet vasoconstrictif et hypertensif après destruction du sympathique. Les fibres vasoconstrictrices sont adrénergiques.

b) *Les Nerfs vasodilatateurs :*

L'individualisation des nerfs vasodilatateurs est beaucoup plus difficile que celle des vasoconstricteurs, car leurs fibres sont souvent mêlées aux fibres des vasoconstricteurs dans les nerfs cérébro-spinaux et végétatifs.

Les fibres vasodilatatrices semblent appartenir à plusieurs systèmes, dont le parasympathique, et se rendent aux vaisseaux aussi bien par la voie des nerfs de la vie de relation que par celle des nerfs de la vie végétative.

a) *Fibres vasodilatatrices* dépendant du système parasympathique cranien et pelvien.

b) *Fibres vasodilatatrices* contenues dans les nerfs sympathiques (DASTRE et MORAT, TINEL, KEN-KURE, HERMANN).

Elles se rendent aux vaisseaux des muscles squelettiques et des organes abdominaux.

c) *Fibres vasodilatatrices* empruntant la voie des nerfs rachidiens par les racines postérieures (conduction antidromique). Le groupe d'origine thoraco-lombai-

re se distribue à la peau, aux membres inférieurs et à certains viscères.

HEDON rapporte (26) qu'elles exercent leurs effets par libération d'histamine (LEWIS) ou d'acétylcholine (DALE) au niveau de leurs terminaisons.

Mode d'action :

La Vasodilatation passive se produit, après section des nerfs vasoconstricteurs, par suppression du tonus vasoconstricteur permanent des voies sympathiques.

La Vasodilatation active semble liée à la libération, par la fibre nerveuse vasodilatatrice, d'un médiateur chimique qui serait l'acétylcholine, le plus souvent, et l'histamine pour certaines fibres. Nous avons donc des fibres vasodilatatrices cholinergiques et des fibres histaminergiques, dont les sécrétions inhibent le tonus des fibres circulaires lisses de la paroi.

3° *Les Centres Vasomoteurs.*

1) *Centres Vasoconstricteurs :*

Il existe une hiérarchie de centres vasoconstricteurs dans l'axe cérébrospinal et qui ont été mis en évidence par des sections étagées du névraxe.

Le chef de file, le *centre bulbaire*, se situe sur le plancher du 4^{me} ventricule, au bord externe de l'aile grise. Les *centres corticaux* sont contectés par beaucoup, malgré l'importance des réactions vasomotrices émotives.

ROUSSY et MONSIGER localisent des *centres diencéphaliques* dans les corps striés, les tubercules quadrijumaux et l'hypothalamus.

Enfin, les centres médullaires sont constitués par des neurones du tractus intermédiolatéralis et leur prolongement efférent constitue la fibre préganglionnaire des nerfs vasoconstricteurs sympathiques.

2) *Centres Vasodilatateurs :*

Il s'agit essentiellement de centres segmentaires du parasympathique cranien et pelvien, qui ne régissent qu'une vasodilatation locale. Car malgré les expériences de RANSON et de BILLINGLEY il n'est pas prouvé qu'il existe un centre vasodilatateur bulbaire.

« Autant l'appareil neuro-endocrinien vasoconstricteur est évident, estime Guy LAZORTHES, autant est encore vague l'ébauche d'un système vasodilatateur antagoniste ».

4° *Les voies Vasosensibles.*

1) *Sensibilité artérielle :*

Nous avons vu que les parois artérielles étaient pourvues de récepteurs sensitifs.

a) *Sensibilité de l'adventice*

Le pincement, la ligature, la ponction de l'artère, sont douloureux et provoquent une vasoconstriction douloureuse.

b) *Sensibilité endothéliale*

En 1887 HEGER constatait des réactions douloureuses déclanchées par l'injection intra-artérielle de substances irritantes. L'endartère et l'endoveine sont probablement sensibles aux excitations mécaniques, chimiques et humorales.

2) *Les voies sensitives et les centres :*

LERICHE dit « les faits montrent que, chez l'homme malade, les choses se passent comme s'il existait une voie longue, continue, cheminant par le sympathique. » Lazorthes admet que « les fibres vasosensibles rejoignent les centres directement par les nerfs cérébrospinaux et aussi, indirectement, après avoir cheminé dans les plexus périartériels et traversé les ganglions sympathiques ».

Les fibres vasosensibles finissent par rejoindre les voies de la sensibilité générale. Pénétrant dans la moëlle par les racines postérieures, elles finissent probablement par se confondre avec celles de la sensibilité générale et montent vers le thalamus.

5° *Voies de la sensibilité générale.*

L'excitation des nerfs de la sensibilité cutanée, musculaire, viscérale, des voies sensorielles, peut entraîner une vasoconstriction. Les excitations douloureuses entraînent le plus souvent de la vaso-contriction et de l'hypertension, et dans quelques cas la dépression du tonus vaso-constricteur.

B) Régulation humorale.

Il existe semble-t-il une sensibilité physique et une sensibilité chimique des centres bulbaires, des zônes réflexogènes dépressives, et, dans une certaine mesure, de l'endothélium et de la paroi artérielle et vasculaire.

La Masse sanguine : joue un rôle puisque une saignée abondante détermine une chute du tonus vasculaire et produit par réaction un spasme artériel.

Par contre une vasodilatation succède à une injection intraveineuse de sérum.

Constitution chimique du sang : Parmi les *substances cristalloïdes,* Ambard a montré qu'un excès de chlorures a un rôle hypertensif et que la déchloruration est antispasmodique.

Les ions potassium ont une action légèrement dilatatrice alors que les ions calcium augmentent le tonus vasculaire.

Parmi les *hormones : l'adrénaline* donne les mêmes effets vasoconstricteurs que l'excitation du sympathique. La *cortine* a un rôle encore mal précisé, mais qui semble appréciable dans la vasotonicité.

Le lobe postérieur de l'hypophyse sécrète une vasopressine.

Le pancréas a une hormone hypotensive : la *vagotonine*.

La parathormone, a doses prolongées, entraîne chez l'animal des spasmes artériels et on a pu reproduire des artérites (BASTAI et DOGLIOTTI).

Les déchets du métabolisme musculaire ont un rôle vasomoteur important.

L'histamine est très vasodilatatrice.

La paroi vasculaire est sensible aux concentrations respectives en oxygène et gaz carbonique et sans doute le pH joue-t-il ici un rôle.

Cette revue très rapide nous laisse entrevoir le système complexe, imparfaitement connu, de la vasomotricité. La précision des circulations locales et la nécessité d'un harmonieux équilibre circulatoire, dans un organisme fonctionnellement disparate, nécessitent en outre de vastes systèmes d'associations réflexes.

II. - LE SPASME ARTERIEL

Nous venons d'examiner succintement l'organisation anatomique et physiologique de la vasomotricité artérielle. Ce mécanisme précis et complexe, chargé d'entretenir et de régulariser le tonus pariétal, offre, à ses divers étages, la fragilité de sa précision même aux facteurs traumatiques, infectieux et dystrophiques. Et nous avons vu que la musculature artérielle et son système nerveux moteur sont essentiellement orientés vers la constriction active.

Une perturbation de l'équilibre vasomoteur va donc se traduire par « une vasoconstriction dépassant la limite physiologique individuelle et créant par là un état

pathologique ». C'est la définition du spasme que nous donne LERICHE. (47)

Ici la pathologie est un amplificateur des phénomènes normaux. Nous aurons des spasmes d'origine névraxiale, endocrinienne et périphérique, de par la hiérarchie du système artériorégulateur.

1) ORIGINE NÉVRAXIALE.

Une excitation ou une irritation des centres et des voies vasoconstricteurs peut déterminer un spasme.

De même une lésion destructrice des centres vasoconstricteurs, libérant ainsi les centres sous-jacents.

2) ORIGINE HORMONALE ET HUMORALE.

Les dysfonctionnements glandulaires de la médullo-surrénale, de la cortico-surrénale, de la post-hypophyse et des parathyroïdes, peuvent donner des syndromes spasmodiques puisqu'une « dysendocrinémie » va directement influencer les centres supérieurs vasoconstrictifs et les éléments sensibles de la paroi vasculaire.

Il en sera de même pour les variations notables du volume sanguin et de sa teneur en éléments chimiques cristalloïdes. Mais nous en arrivons ainsi à parler des spasmes relevant de stimuli périphériques et pariétaux.

3) ORIGINE PÉRIPHÉRIQUE.

Nous touchons ici un point capital dans la physiopathologie des artérites : le *Spasme isolé*. Il mérite un long développement. LERICHE nous dit (48) : Un grand nombre de facteurs en agissant sur la paroi artérielle, sur l'adventice, sur l'endothélium ou sur la totalité de la paroi font naître des troubles de la vasoconstriction ». Et il décrit bon nombre d'irritations mécaniques et traumatiques, chimiques, etc..., extrinsèques et intrinsèques.

Il en déduit sa « Loi du retentissement vasculaire des nerfs vasosensibles de l'endothélium ». Quand la

composition du sang ou sa pression sont modifiées, il se produit un trouble reflexe de la vasomotricité et un spasme périphérique. Ainsi l'injection d'iodure de potassium est suivie d'une réaction spasmodique impressionnante.

« Loi de l'excitation des nerfs vasosensibles de l'adventice ». Un traumatisme, une *excitation extrinsèque* de l'adventice, se traduisent par un spasme : Nous connaissons la « stupeur artérielle » de certains blessés.

Les côtes cervicales, le scalène antérieur peuvent, par irritation de l'adventice, déclancher le spasme.

Excitations intrinsèques : si l'embolie détermine un spasme brutal et impressionnant, la thrombose n'irrite l'adventice qu'avec un certain retard : temps de latence correspondant à la progression centrifuge de l'œdème et de l'infiltration pariétales.

Or « l'excitation adventicielle, extrinsèque et intrinsèque, se traduit par deux phénomènes inverses successifs : vasoconstriction d'abord, vasodilatation ensuite ».

Quel est le processus nerveux de cette réaction ? « l'excitation est produite sur l'artère, la réponse motrice se fait dans l'artère localement ». Il existe donc de véritables « *réflexes artérioartériels* ». Et l'artériectomie montre que le trouble vasoconstricteur disparaît quand la zone d'excitation est supprimée.

Solidarité du réseau artériel.

D'autre part le réflexe vasoconstricteur ne reste pas strictement localisé au point d'irritation. Tout le réseau se met en constriction. Donc une artère importante paraît posséder un mécanisme régulateur de la vasomotricité de son réseau collatéral. Ici aussi l'artériectomie rétablit la vasodilatation dans les collatérales.

Ces phénomènes sont exprimés par LERICHE dans la « loi de la dépendance du système artériocapillaire et des grosses artères ». Mais il y a des exceptions, car en

pathologie, on peut voir la vasoconstriction voisiner avec la vasodilatation.

Vasodilatation consécutive.

Maladie de Raynaud et sympathectomie périartérielle mettent en évidence que dans bien des cas la vasoconstriction déclanchée par l'excitation pathologique est suivie d'une phase de vasodilatation.

Dans ces cas tout se passe « comme si l'épuisement des vasoconstricteurs déclanchait automatiquement la vasodilatation active » (51). Mais LERICHE précise ailleurs : « Toujours la vasodilatation est apparue comme un phénomène secondaire (48).

Persistance du spasme.

Ce phénomène d'inversion concerne les spasmes artériolaires, consécutifs à des excitations portées sur les terminaisons sensitives des tissus. Mais si l'excitation est portée sur la paroi d'une grosse artère, le spasme qui se produit « vraie crampe segmentaire par réflexe artério-artériel » va persister. Et par sa durée il finit par engendrer des lésions matérielles de la paroi. « Tout se passe comme si la maladie fonctionnelle du début créait peu à peu une maladie anatomique, le spasme pur se terminant en angiose ». (52)

Endartérite oblitérante.

La trophicité des artères en aval est ainsi troublée et il se crée de l'endartérite oblitérante. Car pour LERICHE : « Quand une artère n'a plus son remplissage sanguin normal, quand le volume et la pression du sang a son intérieur ne sont plus ce qu'ils étaient, il se produit une adaptation fonctionnelle de la lumière qui réduit son calibre, par spasme et par prolifération endothéliale, tout comme si l'état pelliculaire normal de l'endothélium était conditionné par l'action de la pression ». (53)

Répercussions trophiques.

Un trouble circulatoire, qui se répète ou s'entretient, retentit toujours sur la vitalité du tissu conjonctif des extrémités. La vasoconstriction modifie rapidement la peau, les phanères et aboutit même à une lente atrophie digitale.

LERICHE traduit ces constatations par la « loi conjonctivo-vasculaire ».

Diffusion à distance des troubles vasomoteurs.

Les réflexes sympathiques pathologiques, surtout ceux de nature vasomotrice, peuvent en effet diffuser de proche en proche, à tout un membre, au symétrique, à tout un côté et peuvent même se généraliser. Il y a donc intérêt, du point de vue thérapeutique, à intervenir de bonne heure, au stade fonctionnel, sur les épines irritatives.

Interéaction des nerfs sensibles, des artères et des veines.

L'on sait que dans la vie normale il y a synchronisation entre les variations des calibres veineux et artériels. Les états spasmodiques désaccordent parfois ce mécanisme (51). Dans les artérites il y a souvent spasme veineux. Et une phlébite peut produire du spasme artériel. (Notre observation n° 4 pose peut être le problème de ces interéactions).

LES ARCS RÉFLEXES DU SPASME PÉRIPHÉRIQUE

Les constatations cliniques et expérimentales ont permis de suivre l'enchaînement des troubles vasomoteurs et d'en déduire même certaines « lois ». Connaît-on les voies de ces influx nerveux réflexes ? L'Ecole marseillaise a fait d'importantes recherches à ce sujet. CORNIL et MOSINGER (12) distinguent des réflexes locaux, des réflexes à long trajet et des réflexes à centre névraxial.

Les réflexes locaux sont les plus importants ; ce seraient les réflexes d'axone, par liaison synaptique de neurone à neurone.

C'est le « réflexe artério-artériel » de LERICHE.

Les réflexes à longs trajets : L'influx nerveux suit un trajet entièrement sympathique. La « voie longue » des plexus artériels de LERICHE et les fibres post-ganglionnaires directes doivent en être les vecteurs.

Réflexes à centre névraxial : « Aux corpuscules sensitifs de l'adventice vasculaire comme à ceux de la peau aboutissent des fibres myéliniques qui sont le prolongement périphérique des cellules en T du ganglion cérébrospinal » écrivent CORNIL et MOSINGER.

ROLE DU TERRAIN DANS LE GENÈSE DU SPASME

Une lésion identique ne produira pas les mêmes troubles chez tous les individus.

La notion de terrain a une grosse importance. Ch. RICHET et M. SOURDEL déclarent : (66) « la même cause qui détermine chez un sujet sain une modification à peine discrète, corrigée par les mécanismes à fonctionnement normal, pourra, chez un sujet prédisposé, provoquer des désordres pathologiques ».

Quels sont donc les facteurs de prédisposition ou de sensibilisation des vaisseaux qui créent cet état d'angiospasmophilie ?

La vieillesse, émousse les mécanismes régulateurs. Et les athéromateux et artérioscléreux ont de faciles désordres vasomoteurs.

L'hypertension expose aux angiospasmes pour des motifs futiles.

L'instabilité neurovégétative a un rôle très important. Les hypersympathicotoniques, et surtout les amphotoniques, font très facilement des réactions vasomotrices.

« L'hyperexcitabilité innée ou acquise des centres vasomoteurs favorise l'apparition des troubles de la vasomotricité. » (45) Et nous dirons ici un mot des stimuli psychiques et en particulier des émotions qui, chez les sujets psycholabiles, peuvent jouer un rôle déterminant ou aggravant. Les troubles qu'ils provoquent relèvent de la médecine psychosomatique.

Les conditions de vie extérieure, le régime alimentaire, les petits vices quotidiens marqueront bien plus leur empreinte vasomotrice chez le sujet taré alors qu'ils paraissent laisser indifférent l'être normal. Enumérons simplement le froid, l'humidité, l'alcool, le tabac.

La douleur artérielle

L'artéritique vient au médecin parce qu'il souffre atrocément. Quelle est l'origine de cette algie qui accompagne le spasme ? Leriche déclare : « La vasoconstriction et la vasodilatation peuvent être douloureuses lorsqu'elles dépassent leur niveau physiologique ». En ce qui concerne le spasme, G. Lazorthe pense que « la vasoconstriction intense et l'ischémie qui en résulte sont génératrices de douleurs qui témoignent de la souffrance des terminaisons nerveuses du territoire ischémié et de la contraction douloureuse de la média. »

La douleur naît dans les plexus vasculaires, chemine dans les voies sympathiques et peut guérir par les opérations portant sur le sympathique.

III. - IMPORTANCE DU SPASME DANS LES THROMBO-ARTERITES

Le développement de la dystrophie artérielle est la résultante de toute une série de phénomènes pathologiques, vasculaires, nerveux et humoraux.

L'étude du tonus vasculaire et du spasme a montré

toute l'importance de celui-ci dans un territoire dont une artère a subi une irritation extrinsèque ou intrinsèque. Le spasme d'origine extra-artérielle peut quelques fois être le primum movens d'une artérite vraie.

Mais le spasme pur, s'il existe, n'est pas de règle dans la genèse de l'artérite et, généralement, c'est une lésion inflammatoire ou dystrophique de la paroi qui va devenir l'épine irritative, déclanchant la cascade des angiospasmes, des troubles trophiques et des algies.

Nous rappellerons brièvement les bases anatomopathologiques des artérites.

Bases anatomopathologiques des artérites

1) *L'obstruction Mécanique :*

Ce qui fait la maladie artérielle c'est la thrombose sans laquelle l'atteinte pathologique de la paroi vasculaire n'aurait aucune conséquence clinique.

Athérome, artériosclérose, infection et inflammation créent l'hypertrophie progressive de la couche sous endothéliale et diminuent lentement la lumière vasculaire.

L'irritation de l'endothélium, le ralentissement du cours du sang, provoquent la thrombose intravasculaire, puis l'organisation d'un caillot, « cordon fibreux indésirable » nous dit Savy. L'artère n'est plus perméable...

Cette oblitération d'un tronc artériel principal d'un membre ne suffirait pourtant pas à empêcher l'irrigation sanguine des territoires situés en aval. Car l'abondance des anastomoses artérielles dilatées compense la suppression du tronc principal. « Quand une oblitération artérielle est limitée, écrit Leriche, quand la pression artérielle est suffisante et les muscles voisins normaux, le sang revient dans l'artère principale oblitérée par le plus court chemin ».

Parti des collatérales, en amont de la thrombose, le

sang va retourner dans l'artère par les branches sous-jacentes à l'oblitération. Dans ce cas le sang aura perdu son rythme. Le pouls et les oscillations auront disparu ou fortement diminué.

Mais, puisque les artères musculaires sont les vecteurs nécessaires à ce retour du sang dans son lit normal, les régions tendineuses sont des « zones critiques ».

De même la thrombose des artères terminales est souvent tragique pour les tissus de son secteur de distribution.

2) *Les phénomènes vasomoteurs :*

Mais l'irritation de l'endothélium par le caillot, puis celle de l'adventice, par diffusion de l'inflammation pariétale, vont déclancher des réflexes vasoconstricteurs, artérioartériels et à distance, dans tout le territoire des artérioles musculaires et des petits vaisseaux sous-jacents : la circulation ne pourra se rétablir en aval du thrombus. L'épine irritative persistant, les spasmes pourront même s'étendre à des réseaux artériolaires plus lointains, au membre opposé par exemple. Une situation circulatoire qui, mécaniquement, était de peu de gravité, va se trouver dramatiquement transformée par les troubles vasomoteurs surajoutés.

3) *Le bilan circulatoire :*

Nous venons de voir l'oblitération artérielle et ses conséquences neurovasculaires. Un nouveau régime circulatoire va s'établir dans le membre atteint :

a) Il peut être suffisant si le retour du sang en aval du thrombus se produit. L'absence ou la petitesse du pouls et des oscillations à l'extrémité du membre seront les seuls reflets de l'oblitération.

b) Il peut suffire à l'état de repos mais être incapable d'assurer l'activité à un degré variable. Il y a *ischémie relative*, que le membre inférieur va traduire par la claudication intermittente, le membre supérieur par

l'incapacité de conserver certaines positions. « Il semble que la mise en jeu de la fonction provoque rapidement un spasme, qui augmente le trouble fonctionnel », écrit LERICHE. Les troubles trophiques sont nuls ou au prorata de l'ischémie.

c) Il est inapte à la nutrition des tissus sous-jacents : soit parce que l'artère est terminale ou le thrombus dans une « zone critique », soit parce que le réseau musculaire est spasmé. L'ischémie est absolue. L'extrémité non irriguée est condamnée à la nécrose extensive. Et celle-ci, à son tour, pourra être la source de nouveaux spasmes à distance, à partir de l'artère thrombosée.

Le pronostic de la thrombo-artérite, souvent favorable au simple point de vue mécanique et hydraulique, est transformé par le déclanchement des phénomènes vasomoteurs locaux et régionaux. L'évolution du spasme prédomine alors créant un véritable cercle vicieux. Le spasme stimule certaines endocrines, la médullosurrénale en particulier, ce qui aggrave le terrain angiospasmophile et la dystrophie artérielle primitive.

D'autre part, nous savons qu'après une certaine durée de vasoconstriction, la lésion fonctionnelle peut devenir définitive.

Contrairement à ce que l'on a longtemps pensé, « une artère thrombosée n'est pas seulement un tuyau bouché mais un plexus sympathique malade ».

IV. - IMPORTANCE DU SPASME DANS LA MALADIE DE RAYNAUD

« La maladie de Raynaud, nous dit LERICHE, consiste essentiellement en une répétition de crises vasoconstritives des artères terminales des doigts et des orteils ». C'est une maladie du spasme. » (50)

Ce spasme commence d'habitude sans raison apparente à l'occasion d'un banal contact avec l'eau froide et, à partir de ce moment où le spasme est apparu, le froid va régulièrement provoquer le même spasme. Sous l'effet de cette contraction excessive aussitôt une ou deux phalanges, sur un ou plusieurs doigts, deviennent blanches, le pouce demeurant habituellement indemne (en raison d'une meilleure irrigation).

C'est la phase de syncope à laquelle fait suite brusquement une vasodilatation active, comparable à celle qui suit la sympathectomie péri-artérielle et qui est due à l'épuisement de la vasoconstriction. Les doigts rougissent, deviennent œdémateux et la douleur est alors vive, cuisante, en brûlure. C'est la phase d'asphyxie.

La crise de spasme survient sur un certain terrain : c'est une maladie surtout féminine, familiale, apparaissant chez des sujets d'une certaine constitution endocrinienne.

Bientôt les influences psychiques, les émotions, la crainte, ont le même effet que le froid.

La chaleur même pourra déclancher la crise et celle-ci pourra s'étendre aux joues, au nez, aux oreilles, aux coronaires, aux mésentériques.

Notons que dans l'intervalle des crises les doigts sont normaux ou parfois cyanosés. Mais la vasoconstriction, en se répétant, engendre des troubles trophiques des extrémités : atteinte des phanères, aspect sucé des doigts, puis petites nécroses, qui parfois s'étendent et créent des mutilations.

Physiopathologie

Trouble nerveux ou trouble artériel ?

Pendant longtemps c'est tantôt l'un, tantôt l'autre de ces deux facteurs qui a été regardé comme le plus important.

Raynaud pensait déjà que le syndrome s'expliquait

par une surexcitabilité fonctionnelle des centres vasomoteurs.

Puis d'autres auteurs, depuis RECKLINGHOUSEN, ont cherché à faire de l'artériolite périphérique oblitérante, qu'ils constataient forcément dans les doigts amputés pour gangrène, le substratum anatomique obligatoire de la maladie de Raynaud.

L'artériographie est venue confirmer les idées de LERICHE : Avec FONTAINE et FRIEH il a pu voir ainsi « un réseau normal, sans irrégularités pariétales jusqu'au bout des doigts » (50). Et LERICHE conclut : « les artères sont normales dans la maladie de Raynaud ».

D'ailleurs l'acétylcholine, substance artériolodilatatrice, fait disparaître la crise, ainsi que la sympathectomie et le blocage anesthésique des fibres sympathiques.

SIÈGE DU SPASME

Le spasme siège, non seulement sur les artérioles des extrémités du membre, mais aussi sur les artères telles que la radiale et l'humérale (LERICHE).

Rectification importante, car alors le point de départ n'est-il pas dans les ganglions où l'on a trouvé des pigmentations, de la dégénérescence des cellules ? Mais : effet ou cause ?

Actuellement on tend à considérer la maladie de Raynaud comme une maladie générale spasmodique, liée à une constitution neurohumorale non encore déterminée, où la médullo-surrénale jouerait peut être un rôle important, suivant l'hypothèse d'OPPEL et ACHUTIN, et qui se traduit par la vasoconstriction aiguë, une hyperesthésie au froid ou à des sensations normales pour la plupart des sujets. La maladie de Raynaud serait une « vasoneurose » ou encore une « endosympathose vasomotrice ».

*
* *

Ainsi, dans la pathogénie des deux maladies artérielles que nous venons d'étudier, le spasme prédomi-

ne. Mais notons que si dans la thrombo-artérite il n'a, chronologiquement, qu'un rôle secondaire de complication fonctionnelle et organique, dans la maladie de Raynaud il est souvent, par sa répétition fréquente, la cause primitive de nécroses parfois extensives, et, au niveau du vaisseau, celle d'une endartérite authentique.

V. - LA THERAPEUTIQUE DU SPASME DANS LES ARTERITES

Il est entendu que tout traitement d'artéritique doit viser un but étiologique et tenter de stopper une évolution malignement progressive.

Mais nous voulons parler ici du traitement des troubles vasomoteurs, car sur le plan du pronostic immédiat, nous savons depuis LERICHE que, « tout dépend du retour du sang dans la voie artérielle principale en aval de l'oblitération ». Et LERICHE est justement le grand artisan des méthodes vasodilatatrices.

Ici les possibilités de la chirurgie sont vastes et très intéressantes, s'adressant, directement, aux voies ou au centres du réflexe vasoconstricteur.

A. - MÉTHODES VASODILATATRICES CHIRURGICALES

La *sympathectomie périartérielle* est aujourd'hui, de l'aveu même de LERICHE, qui l'a préconisée initialement, d'effet trop passager pour être d'une réelle efficacité.

Avec l'*artériectomie*, imaginée par LERICHE, on résèque le segment artériel oblitéré, point de départ de réflexes sympathiques anormaux. L'indication est donc l'artérite segmentaire, comme dans certaines variétés athéromateuses de thromboartérites.

L'*endartériectomie*, conçue par R. et J. C. DOS

SANTOS, est une « réperméabilisation tronculaire » par exérèse du thrombus et de l'endartère. Elle a le double avantage d'associer à une récupération directe de la circulation principale et collatérale, une réelle sympathectomie, portant sur l'origine même des réflexes pathologiques. Cette intervention délicate a montré que le sang peut circuler dans une artère sans endothélium.

Les *gangliectomies*, la *sympathectomie lombaire*, de JULIO DIEZ et ADSON, consistent en l'extirpation plus ou moins large de la chaîne sympathique lombaire et des ganglions correspondants. Elle porte donc sur les centres sympathiques et on la réserve aux thromboartérites diffuses, aux artériolites distales, et à leur forme maligne : la maladie de BUERGER.

Le bistouri peut remonter dans certains cas à la source endocrinienne d'un état spasmodique et la *surrénalectomie*, née de l'hypothèse d'OPPEL sur le rôle hyperadrénalinique constrictif des surrénales, est, de l'avis de LERICHE, la meilleure intervention au stade précoce de la thromboartérite.

Ainsi la chirurgie possède une gamme d'interventions efficaces, et LERICHE parlant de la thromboangéite (54) est formel : « Le vrai traitement curatif, est chirurgical : il peut bloquer l'évolution et faire disparaître les manifestations existantes ».

B. - MÉTHODES MÉDICALES

Mais tous les cas d'artérites relèveront-ils de la chirurgie ? Pour REBOUL et LAUBRY (65) « du seul repos total et prolongé aux artériectomies, tous les traitements des artérites chroniques enregistrent des succès ». Y a-t-il donc place pour une *thérapeutique médicale* ?

Nous savons tous qu'une décision chirurgicale demande réflexion honnête de la part du clinicien. Que dire alors de l'hésitation et de l'appréhension du malade ! Sans doute l'impotence fonctionnelle diurne, et les insomnies douloureuses répétées, amènent au fatalisme

opératoire ; mais une claudication intermittente discrète, quelques douleurs passagères, n'y disposent pas habituellement. Et beaucoup d'artéritiques à leurs débuts sont foncièrement réfractaires au bistouri.

Certains artéritiques présentent par ailleurs des tares organiques, l'artérite n'est-elle pas maladie générale, et chez un polyartéritique, un cardiorénal, une intervention chirurgicale est parfois un grand risque à courir.

Enfin et surtout, le médecin voit souvent dans son cabinet des artéritiques à leur tout début, avec des symptômes anodins ; ou au contraire, dans leur lit, des malades en pleine évolution gangrèneuse aiguë. Dans le premier cas il faut des préventifs médicamenteux, dans le deuxième il faut « refroidir » la crise avant de songer à l'intervention.

Une thérapeutique médicale vasomotrice se conjuguant avec l'étiologique est donc de nécessité habituelle. Et d'abord le simple repos au lit prolongé, sur lequel insistent P. Laubry et Huguier (27), mettra le sujet « dans un état de moindre activité physiologique, lui permettant, temporairement, de mieux subvenir aux besoins ralentis du membre atteint ». Mais ajoutent-ils : « Que peut-on espérer des diverses autres thérapeutiques médicales ? Souvent peu de chose en ce qui concerne les vasodilatateurs et les anti-artéritiques ».

Envisageons ces médications vasodilatatrices.

1° Les vasodilatateurs par voie générale.

Dans une conférence sur les médications de la paroi artérielle, le Pr. Rietti de Ferrare (67) passe en revue les multiples médications à effet vasodilatateur plus ou moins prononcé.

Nous relevons parmi les plus utilisées : la chaleur sous toutes ses formes, la cryothérapie en opposition paradoxale, le glycocolle, des vitamines et des hormones nombreuses, l'histamine, les dérivés imidazol, la

choline et surtout l'acétylcholine avec les anticholinestérasiques tels que l'ésérine et la prostigmine, la papavérine, la yohimbine, l'alcool éthylique et le tétra éthyl ammonium.

(Nous ne parlerons pas ici des implantations de placenta suivant la méthode de FILATOV, (20) car cette thérapeutique ne s'adresse pas au spasme.)

Remarquons que leur nombre est par lui-même l'indice de leur fréquente impuissance. D'ailleurs la voie générale : buccale, intramusculaire, sous-cutanée ou intraveineuse, est-elle bien indiquée pour obtenir une vasodilatation dans un membre atteint d'artérite ?

Puisque la thérapeutique se propose précisément d'améliorer la circulation dans ce membre, c'est-à-dire d'y augmenter le flux sanguin, nous dit RIETTI, les médications visant à dilater le lit vasculaire tout entier ne paraissent pas rationnelles. Car DE BAKEY, BURCH, REY et OCHSNER ont insisté sur le phénomène hémodynamique qu'ils appellent « emprunter-prêter ». C'est-à-dire le déplacement continuel du sang « emprunté » et « prêté » d'un tissu à l'autre, suivant les variations dans les nécessités locales. Et, ainsi, même dans un organisme bien réglé, la vasodilatation voisine avec la vasoconstriction.

L'apport régional et surtout local de médicaments modificateurs de la vasomotricité artérielle semble donc bien plus séduisant.

2° LES VASODILATATEURS RÉGIONAUX.

Les infiltrations de novocaïne du sympathique lombaire (tronc et ganglions) du côté malade ont été imaginées par LERICHE. Elles sont d'une technique délicate pour être efficace et encore les effets sont inconstants.

Un traitement physiothérapique bien conduit peut se combiner favorablement au traitement médical.

Les injections de gaz thermaux de Royat sur toute la hauteur du membre ont un effet vasodilatateur intéressant.

Le Dr ROMEUF (69) décrit l'amélioration rapide de la température locale, de la teinte des téguments et des crampes nocturnes. Les cures annuelles répétées peuvent entretenir les résultats.

Quant au mode d'action il tient encore de l'hypothèse :

« action directe du gaz très diffusible sur l'ensemble même des éléments sympathiques du membre infiltré ».

« déclanchement à caractère généralisé de réflexes vasodilatateurs d'axone, de par le contact opéré par nos gaz avec le dermométamètre ».

Le résultat étant « le développement du réseau vasculaire entre l'amont et l'aval de la zone oblitérée grâce à la sédation permanente du sympathique ».

Et le Dr Romeuf comparant ailleurs avec les résultats obtenus par C. LIAN avec le gaz Co2 pur pense que la meilleure action qu'il obtient serait due à la catalyse de l'activité physiologique du gaz Co2 moléculaire par l'extrême activité de l'émanation du radium, « au point d'en faire une véritable hormone vasodilatatrice ».

3° LES INJECTIONS INTRA-ARTÉRIELLES DE VASODILATATEURS.

Mais, nous disent LEMAIRE, LOEPPER et HOUSSET (46), « c'est une des tendances de la thérapeutique moderne de porter électivement, là où ils doivent agir, les médicaments qu'elle utilise. Ils acquièrent ainsi leur maximum d'efficacité et ne développent qu'un minimum d'effets secondaires ». Et la voie artérielle est devenue une des meilleures voies d'introduction des médicaments antiseptiques ou vasodilatateurs destinés au traitement des artérites. « Cette voie est logique, car élective ; elle évite le gaspillage, qui suivant l'expression fort juste de

Dos Santos, est la conséquence obligée des injections veineuses. Elle assure une meilleure tolérance c'est-à-dire qu'elle permet d'augmenter les doses de médicament, en raison du barrage périphérique réalisé par le réseau capillaire, qui retarde la diffusion du produit. »

L'injection intra-artérielle, du moins dans la fémorale, est aussi simple qu'une injection intraveineuse et elle est sans danger à condition d'injecter une solution isotonique à pH situé entre 7 et 8,3, précisent les mêmes auteurs.

1) Les vasodilatateurs.

a) *L'acétylcholine :*

Cette drogue semble efficace d'après les travaux de Tagnon et Oudot et de Fredet. Elle provoquerait une vasodilatation active. Arthold l'emploie associée à la prostigmine. Loeper, Lemaire et Housset l'ont essayée sur cinq cas d'artérites et ont obtenu une amélioration sensible, fonctionnelle et algique, pendant 2 à 3 jours au maximum, avec une augmentation des oscillations durant 3 à 4 heures.

Mais l'injection détermine une érythrose intense dans 50 % des cas, accompagnée d'une douleur excessivement violente dans tout le membre, et une crampe musculaire brusque à la fin de l'injection.

b) *La Yohimbine :*

Les mêmes auteurs rapportent l'essai de ce produit à la dose de 1 cgr. L'injection est peu douloureuse mais l'amélioration fonctionnelle légère et de courte durée.

c) *L'Amide nicotinique :*

Lemaire et ses collaborateurs ont aussi utilisé le nicotinate de soude à la dose de 50 mgr. dans 5 cc. de sérum. Ils obtinrent une amélioration fonctionnelle considérable d'une durée passant de 4 à 8 jours, pour la première injection, à 1 et 2 mois à la sixième ou hui-

tième injection. Cela chez trois sujets atteints d'artérite chronique sans troubles trophiques importants.

Mais dans quatre cas de gangrène par artérite l'amélioration fut beaucoup moins importante.

d) *Sels de calcium :*

HADORN a utilisé l'injection lente de calcium par voie intra-artérielle chez 30 artéritiques. L'amélioration fonctionnelle après des cures de 10 à 30 injections peut durer plusieurs semaines ou plusieurs mois.

e) *Oxygène gazeux :*

LOEPER, LEMAIRE et HOUSSET (46) frappés par l'existence de la dette d'oxygène, constamment retrouvée chez les artéritiques, ont été ainsi amenés à pratiquer des injections intra-artérielles d'oxygène chez l'homme, suivant une certaine technique. Ils ont obtenu « des améliorations considérables et durables, qu'aucune autre médication ne leur avait procurée ». Sur 13 artérites séniles, 5 artérites diabétiques, 3 artérites syphilitiques, 1 artérite aiguë, ils ont obtenu : 20 améliorations nettes, durant 6 jours à 1 mois 1/2, après l'injection ; un échec, des incidents bénins chez 7 malades, 1 incident sérieux hypotensif, durant 3 jours, un cas mortel dû à une embolie cérébrale lors d'une injection dans la sous-clavière.

L'oxygène lutte directement contre l'anoxémie et aurait un effet vasomoteur par simple effet de dilatation artérielle par la pression d'injection. La vasodilatation artérielle entraîne la vasodilatation capillaire et une sédation des phénomènes douloureux.

2) LES SYMPATHOLYTIQUES.

a) *La Novocaïne :*

Préconisée, par LERICHE dès 1938, en injections intra-artérielles de 10 à 15 cc. d'une solution à 1%, elle est toujours bien tolérée.

La répétition des injections est sans danger, malheureusement son action est peu durable et relativement limitée.

LEMAIRE, LOEPER et HOUSSET l'ont utilisée mais la claudication ne fut améliorée que pendant 6 ou 8 heures.

Admise par beaucoup en tant qu'anesthésique et paralysante des formations nerveuses sous endothéliale, elle est considérée par LERICHE comme ayant une simple action trophique sur les tissus, par l'acide paramino-benzoïque qu'elle libère en se dédoublant.

b) *L'ammoniaque :*

En 1946, LAUWERS et TYTGAT réalisèrent la sympatholyse intra-artérielle par l'ammoniaque officinal qui, dépourvu de toxicité générale, détruit électivement le tissu nerveux au contact duquel il est exposé.

On utilise 12 à 15 cc. d'une solution au 1/100e d'ammoniaque officinal. L'injection est précédée de celle de novocaïne pour éviter la douleur et un spasme transitoire. La température cutanée augmente, le membre rougit et se couvre de sueur. En 1946 LAUWERS annonçait 50 guérisons, dont 7 avec gangrène débutante.

c) *Le Curare :*

Est-il possible de classer les curarisants parmi les sympatholytiques ? C'est du moins en tant que vasodilatateur artériel évident, par la voie artérielle, qu'il a été proné par G. ENRIA aux Journées Thérapeutiques de Paris 1948.

Reprise dans le Service du Professeur MERIEL cette application, nouvelle et digne d'intérêt, fait maintenant l'objet de notre travail.

Après une étude du curare et un essai de mise au point sur sa pharmacodynamie neurovégétative, encore mal précisée, le Lecteur trouvera dans les pages suivantes le détail de notre technique et de nos résultats.

DEUXIEME PARTIE

LE CURARE

Action sur les appareils de la vie de relation

Action sur les appareils de la vie végétative

Intérêt et indications des doses neuro-végétatives

I. - GENERALITES

1° Historique.

En septembre 1948, (3), R. Benda écrivait, en tête d'un article sur le curare : « Voilà cent ans que Claude Bernard a étudié le curare, quarante ans que M. et Mme Lapicque ont développé leur théorie de la curarisation, quinze ans que la conception des médiateurs chimiques est entrée dans le domaine de la physiologie du muscle strié ».

Ce pourraient être là tous les chapitres d'une longue histoire pharmaco-dynamique ; et pourtant ce n'est que l'ère scientifique d'une drogue puissante, dont l'utilisation meurtrière se perd dans la nuit des temps sud-américains.

Les peuplades indiennes des forêts voisines du Haut-Orénoque, de l'Amazone, du Rio Negro, enduisaient leurs pointes de flèches de curare et frappaient d'une « mort volante », rapide et impressionnante, leur gros gibier et leurs ennemis. Le mystère et la légende entourent ce produit durant des siècles, les sorciers indiens conservant jalousement leurs secrets de préparation.

Sir Walter Raleight en rapporte en Europe en 1595. Mais si les premières études sont dues en France à Boussingault et Roullin en 1828, à Pelletier et Petroz en 1829, il faut arriver aux importants travaux de Claude Bernard, de 1844 à 1865 pour avoir enfin une connaissance précise du curare. Preyer, un de ses élèves, isola le premier alcaloïde : la curarine.

Puis le curare, durant des années, resta en France dans les laboratoires de Médecine expérimentale, tan-

dis que les chimistes étrangers approfondissent la question. En 1935, BOEHM et KING isolent le principe actif : le chlorure de d. Tubocurarine.

En 1938 Richard GILL, explorateur et naturaliste, rapporte aux U.S.A. un curare d'origine botanique bien défini : le chondodendron tomentosum. MAC INTYRE suggère alors son étude pharmacologique, et dans ses laboratoires de l'Université de Nebraska étudie la drogue avec des procédés modernes, et réalise une méthode de titrage biologique et de stabilisation de l'activité.

En 1942 WINTERSTEINER et DUTCHER, des Laboratoires Squibb and Son, préparent le produit purifié, isolé d'autres alcaloïdes parasites.

L'ère thérapeutique commence alors réellement pour le curare. En 1940 le Professeur BENNET de Nebraska l'avait introduit en convulsivothérapie.

En 1942 GRIFFITH et JOHNSON l'utilisent avec avantages en anesthésie.

A partir de 1944 la commercialisation de l' « Intocostrin » permet son utilisation courante en Europe.

Ainsi bien étudié en France, en tant que poison, le curare nous est revenu d'Amérique comme médicament.

Enfin, actuellement, nous entrons dans l'ère des curarisants de synthèse, et en France nos Laboratoires ont étudié de nombreux corps et produisent certains curarisants actifs.

2° ORIGINES. PHYSICO-CHIMIE.

Le curare est un poison d'origine végétale.

Les connaissances sur l'origine exacte du curare sont de date récente, car pendant longtemps les expérimentateurs furent obligés de commercer avec les indigènes d'Amérique du Sud, pour obtenir des curares de qualités et de provenances variées. D'où les appella-

tions peu scientifiques de « pot curare », calebasse curare, tube curare, suivant la présentation locale du produit brut.

HUMBOLT découvrit la plante principale, source du toxique, qui fait partie de l'espèce Strychnos. En 1857 on l'appela Strychnos toxifera. En 1935 KING obtient à partir de la curarine de PREYER le chlorure de D. Tubocurarine, substance cristallisée très active.

Intocostrin T :

Longtemps après on identifia le chondodendron tomentosum comme « la plante de loin la plus riche en propriétés curarisantes et dont les extraits prédominaient dans le « tube curare ».

WINTERSTEINER et DUTCHER réussissent en 1942 dans les Laboratoires SQUIBB à en extraire l'Intocostrin qui purifiée et titrée put être utilisée en clinique. C'est le chlorhydrate de d. tubocurarine. Cette préparation contient néanmoins certains alcaloïdes dont les actions physiologiques sont variables.

L'activité physiologique de la d. tubocurarine est liée à la nature quaternaire de la base (POLOVOVSKI). Les dérivés ammonium exaltent la fonction curarisante. (63).

Standardisation :

L'unité curare est une unité biologique. C'est la quantité de produit capable de provoquer la chute de la tête du lapin. Une unité curare est maintenant définie comme l'activité de 0 mgr. 15 de chlorhydrate de d. Tubocurarine.

Présentations :

L'intocostrin T est une solution aqueuse de d. Tubocurarine mise en flacons de 5 cc ou 10 cc obturés par une capsule de caoutchouc.

C'est une solution isotonique, stable, limpide, purifiée. Un centimètre cube contient 3 milligrammes de

pentahydrate chlorhydrique de d. Tubocurarine. Soit 20 unités.

La première préparation de D. Tubocurarine pure fut la Tubarine anglaise. Puis vinrent des spécialités américaines : « Intocostrin T », « d. Tubocurarine chloride Squibb », « d. Tubocurarine chloride Abbot ». En France les Laboratoires BRUNEAU présentent aussi des ampoules de chlorhydrate de d. Tubocurarine. Mais les marques françaises et anglaises titrent leurs produits en milligrammes, les maisons américaines en unités biologiques. Le rapport entre les solutions de d. tubocurarine cristallisée exprimées en milligrammes et les solutions de d. tubocurarine exprimées en unités biologiques est environ de 1 à 6,5.

15 milligrammes de d. tubocurarine correspondent à 100 unités biologiques et vice versa.

Toutes les solutions de d. tubocurarine présentent une réaction acide et précipitent au contact d'une solution alcaline. Le précipité obtenu peut se dissoudre dans un excès de solution alcaline, ce qui rend possible le mélange de la solution curarisante avec des solutions alcalines « lorsque certaines proportions sont respectées ». (E. KERN) (29).

Les préparations américaines sont légèrement instables à la chaleur et il faut les conserver dans un endroit frais. La solution d'Intocostrin à l'inconvénient de s'hydrolyser et de devenir à la longue inactive.

Les curarisants de synthèse :

Des dérivés synthétiques permettent actuellement la reproduction intégrale de la curarisation par les produits végétaux.

Les pharmacologues ont cherché à synthétiser des substances de structure chimique simple, aux propriétés exactement adaptées aux nécessités de la thérapeutique.

Nous avons vu les travaux des Laboratoires français. Divers corps ont été étudiés ayant certaines pro-

prités curarisantes. Les dérivés de la choline se sont montrés particulièrement doués en ce sens.

La myanésine, le Relaxar ou 3602 R.P. sont curarisants mais assez toxiques.

Le 3697 R.P. ou Flaxédil est doué de propriétés curarisantes voisines de celles des curares naturels et semble posséder une plus grande marge de sécurité.

Présentation : ampoules de 2 cm^3 dosées à 40 mgr.

3° Voies d'introduction du curare.

Voie buccale :

Les indiens avaient remarqué que l'ingestion de viande curarisée n'amenait aucun trouble.

La d. tubocurarine est inactive par voie buccale.

Voie sous-cutanée :

La d. tubocurarine par voie sous-cutanée a une action curarisante mais aussi une action histaminique montrée par Comroe. (11)

Voie intra-veineuse :

Cette voie provoque une curarisation rapide. Elle commence après une minute et le maximum est atteint en trois à cinq minutes, la durée d'action serait d'environ 30 à 40 minutes. Elle est indiquée toutes les fois que l'on désire obtenir un effet rapide.

Elle permet une meilleur contrôle du curare dans le sang, et du degré de relâchement.

Voie intra-musculaire :

Elle s'impose quand l'intra-veineuse est impossible à cause de la petitesse des veines ou des troubles spasmodiques du malade.

Elle a ses indications propres, car elle permet de tâter la susceptibilité du sujet par de petites doses préalables.

Elle permet d'obtenir une curarisation plus tardive

et de plus longue durée. Elle est active après un délai de 30 minutes environ. On a pu employer (SCHLESSINGER) (71) une solution retard composée d'un mélange d'huile et de cire blanche. MERLE D'AUBIGNÉ et KERN ont essayé l'association de d. tubocurarine et Subtosan retard.

La voie intra-musculaire est de choix pour les indications médicales du curare, et c'est celle qu'emploient LABORIT et CHAILLOT pour leurs doses « neurovégétatives ».

Voie intra-artérielle :

C'est la voie utilisée par ENRIA dans le traitement des artérites, et celle que nous employons dans le service du Professeur MÉRIEL.

II. - PHYSIOLOGIE DU CURARE

MÉTABOLISME DU CURARE.

Si le catabolisme du curare n'est pas parfaitement élucidé un point est bien connu : « une heure après son administration intraveineuse, écrit KERN (28), on ne peut plus déceler des traces de d. tubocurarine dans le sang circulant. »

Le produit dans la circulation est arrêté par les deux barrages physiologiques : le foie et le rein. GRIFFITH (22) et la plupart des auteurs accordent au parenchyme hépatique la propriété de détruire partiellement le curare, et au rein la propriété de l'éliminer sans modification structurale. Aucune lésion hépatique ou rénale n'a jamais été constatée.

Mais en 1948 EVERETT (15) expérimentant sur le rat néphrectomisé, hépatectomisé, ou néphrectomisé et

hépatectomisé, constate qu'il n'y a aucun accroissement ni de la sensibilité, ni de la durée d'action de la d. tubocurarine injectée par voie veineuse. Il conclut que ces faits ne prouvent pas que ces organes ne jouent aucun rôle dans l'excrétion et l'inactivation du curare, mais indiquent plutôt que ces mammifères sont capables de détoxiquer le curare, après exclusion de la fonction hépatique et rénale.

Cette affirmation serait même corroborée par certaines constatations cliniques (WALL).

A. - ACTION DU CURARE SUR LES APPAREILS DE LA VIE DE RELATION

L'étude expérimentale du curare est attachée au grand nom de Claude BERNARD.

Par des travaux restés célèbres, le grand physiologiste démontra l'action principale du curare sur la jonction neuromusculaire, déterminant la paralysie flasque, le mécanisme de la mort par le curare et l'importance de la respiration artificielle qui « arrête les effets du curare ».

1° MODE D'ACTION DU CURARE.

Le curare a de tous les temps été employé pour son action paralysante sur la musculature striée. Claude BERNARD mit en évidence que cette action s'exerce sur la jonction neuro-musculaire, au niveau de la plaque motrice des histologistes.

Le muscle et son nerf restent indépendamment excitables, mais l'excitation du nerf ne se traduit plus par la réponse musculaire.

Malgré les nombreuses polémiques qui s'élevèrent, quand les physiologistes voulurent donner une explication du phénomène, la question n'est pas encore sûrement tranchée.

Voici les principales théories sur la curarisation.

1° *Théorie Chronaxique :*

C'est celle que soutient le Professeur LAPICQUE. Elle est basée sur le principe que la transmission de l'influx nerveux, de neurone à neurone, ou de neurone à effecteur musculaire, ne peut se faire que si les deux segments ont la même chronaxie. Or le curare, poison musculaire, modifierait l'excitabilité du muscle en augmentant sa chronaxie, tout en laissant normale la chronaxie du nerf.

L'accord vibratoire est rompu et il y a hétérochronisme neuromusculaire : l'influx nerveux ne passe plus.

Par extension, tous les produits qui sont capables de modifier la valeur d'une des deux chronaxies sont des curarisants.

2° *Théorie chimique ou humorale :*

Avec l'entrée en jeu des médiateurs chimiques, LOEWI a émis une théorie humorale et ses travaux ont montré que la transmission de l'influx nerveux se fait surtout par un mécanisme humoral.

La transmission neuromusculaire, et même la transmission synaptique, se produisent par l'intermédiaire d'une sécrétion chimique à l'extrémité de la fibre nerveuse.

L'acétylcholine est le médiateur chimique entre la terminaison du nerf moteur et la fibre musculaire striée.

Son action est brève car il est très rapidement détruit par une cholinestérase.

D'après COLE (10) le curare exerce une action inhibitrice sur les fibres musculaires réceptrices qui ne peuvent plus réagir à l'excitation par des doses normales d'acétylcholine, qui continuent à être sécrétées à chaque excitations du nerf moteur. « Mais il ne s'agit, nous dit KERN, que d'une élévation du seuil de l'excitabilité du muscle, qui reste parfaitement capable de réagir à des doses d'acétylcholine plus fortes que celles normalement présentées à la jonction neuro-musculaire. »

Puisque l'acétylcholine est détruite par la cholinestérase il suffirait de bloquer celle-ci pour obtenir l'accumulation du médiateur et une réponse musculaire.

C'est ce que réalisent l'ésérine et la prostigmine, qui ont la propriété de détruire la cholinestérase et possèdent donc des proprités antidotiques du curare.

D'autres facteurs autres que l'acétylcholine peuvent intervenir. On a fait jouer un rôle à la dépolarisation par les ions potassium. Il existerait un antagonisme curare potassium.

QUILLIAM et TAYLOR croient à un déplacement du potassium par le curare.

3° SCHLESINGER (72) a émis en 1946 une théorie presque uniciste : le curare modifierait le potentiel électrique de la plaque motrice, et cela suivant un taux variable avec la concentration de la drogue.

Des fréquences inférieures à une certaine valeur peuvent être bloquées, alors que d'autres entraînent encore une réponse musculaire. Celà expliquerait les phénomènes de dissociations constatés au cours de la curarisation.

2° ACTION SUR LE SYSTÈME MUSCULAIRE STRIÉ.

L'action paralysante est l'action populaire du curare, celle qu'exploitaient les indigènes sud-américains et celle qu'étudia si bien sur la grenouille Claude BERNARD en juillet 1844.

Chronologie d'action :

La paralysie musculaire flasque est toujours progressive, pour chaque muscle pris isolément et pour l'ensemble de la musculature, qui est touchée dans l'ordre suivant :

Muscles de la face : le premier signe de la curarisation étant le ptosis et les troubles de l'accomodation.

Muscles du cou, du larynx, du pharynx.

Muscles de l'abdomen.

Muscles intercostaux, enfin le diaphragme. L'asphyxie apparaît alors, purement mécanique.

Le dosage de la drogue permet d'atteindre un certain groupe de muscles seulement car « la progression de la paralysie, nous dit KERN (30) est entièrement liée à la dose injectée ».

La vitesse d'action varie avec les voies d'injection.

Durée d'action :

Elle dépend de la dose. Une dose normale en intraveineuse a une action pendant 15 à 20 minutes.

Action dissociée :

BREMER et TITECA (7) ont les premiers soulignés que, dans un premier temps, le curare supprime le tonus musculaire et à ce stade le sujet peut encore réagir volontairement ou de façon réflexe ; puis, dans un second temps, il y a paralysie flasque totale du groupe musculaire.

Nous avons donc une dissociation des contractilités toniques et phasiques du muscle squelettique.

La démonstration faite sur l'animal en état de rigidité de décérébration peut s'appliquer à l'hypertonie pathologique humaine d'origine pyramidale ou extrapyramidale.

C'est le phénomène de dissociation, de « lissive action » des anglo-saxons qui permet en neurologie de résoudre des rigidités musculaires pathologiques sans léser la contraction volontaire.

Récupération fonctionnelle :

Avec l'élimination du curare la paralysie régresse progressivement, et, en règle générale, a l'inverse de son installation : le diaphragme reprenant le premier ses contractions, suivi par les muscles intercostaux.

3° Action sur le système nerveux central.

Les avis sont partagés à ce sujet, mais l'étaient surtout quand on ne possédait que des curares d'origine diverses et mal purifiés.

Lapicque a classé les curares en :

« Ortho-curares » qui donnent des phénomènes de somnolence

« Para-curares » qui déclanchent de l'excitation.

Si les espèces animales réagissent différemment au curare il est nettement établi aujourd'hui que la d. tubocurarine » n'exerce aucune action sur le système nerveux central humain, tout au moins aux doses habituellement employées en clinique » (E. Kern) (30).

L'observation de Smith (73), qui reçut volontairement 500 U. de tubocurarine en 4 doses, sans anesthésie, permet d'affirmer que l'action corticale de la d. tubocurarine est nulle.

Sa conscience et sa mémoire ne furent jamais diminuées.

Ses perceptions restèrent intactes.

Ses diverses sensibilités furent respectées.

L'électro-encéphalogramme resta constamment normal de rythme et d'amplitude.

Le curare n'est pas un anesthésique et en pratique chirurgicale il est indispensable de l'associer à une anesthésie.

Pick et Unna (62) démontrent qu'en réalité le curare, et toutes les substances capables d'agir sur la jonction neuro-musculaire, peuvent aussi modifier l'activité électrique du cerveau.

Le curare agit partout où l'acétylcholine est présente et l'acétylcholine joue un rôle important dans cette transmission.

Néanmoins dans une étude récente, MM. Baisset, Yves Laporte, F. Grèze-Rueff (2) expérimentant sur

le chien spinal ont montré que « la d. tubocurarine et le Flaxédil n'ont pas d'action sur la transmission synaptique de la moëlle épinière, même pour des doses quatre fois supérieures aux doses suffisantes pour provoquer un blocage neuro-musculaire complet ». Au contraire, ils montrent que le *Relaxar* provoque l'hypotonie musculaire par action sur les synapses médullaires. C'est un faux curarisant.

Action sur le système nerveux périphérique :

Nous savons que le mécanisme paralytique se passe, uniquement, au niveau de la jonction neuro-musculaire. Et en effet le nerf moteur est intact et la conduction nerveuse centrifuge se fait normalement sur un animal curarisé et s'arrête à la plaque motrice.

DALE, FELDBERG et VOGT ont montré, qu'in vitro, l'excitation électrique d'un nerf cholinergique, sous l'influence du curare, déclanche la sécrétion d'acétylcholine.

Les voies des diverses sensibilités, douloureuses en particulier, demeurent intactes. Le curare n'est pas un anesthésique avons-nous déjà dit.

4° APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES.

La paralysie flasque, qui résulte de l'administration d'une dose suffisante de curare, a été utilisée en thérapeutique moderne.

La *Chirurgie* a adopté le curare pour obtenir des résolutions musculaires rapides et parfaites, avec le minimum d'anesthésique nécessaire pour abolir la sensibilité douloureuse.

Certaines opérations délicates sont facilitées et le choc opératoire très diminué.

Selon KERN les suites opératoires sont très faciles et très satisfaisantes, « la morbité et la mortalité plus faibles ». On peut ainsi envisager, pour un malade fragile, une intervention qui sans cela serait fort risquée.

Naturellement la respiration contrôlée s'impose avec les doses apnéisantes, très intéressantes dans la chirurgie thoracique.

En *convulsivothérapie :* le curare réduit les traumatismes à néant. BENNET en 1940 s'est servi pour la première fois du curare pour atténuer la violence des crises provoquées par le cardiazol.

Grâce au curare on peut appliquer la convulsivothérapie à des sujets, dont la fragilité et l'état pathologique ostéo-articulaire, contrindiquaient la méthode. En outre les malaises post-commotionnels sont réduits au réveil.

En *neurologie :* on exploite le phénomène de dissociation pour corriger des hypertonies, des contractures et certains syndromes spasmodiques et convulsifs, tout en conservant la contractilité musculaire volontaire.

Le curare, agent de mort, est donc devenu un auxiliaire thérapeutique précieux qui, ainsi que nous allons l'envisager maintenant, n'est pas au terme de ses possibilités.

B. - ACTION DU CURARE SUR LES APPAREILS DE LA VIE VÉGÉTATIVE

Passons en revue les observations faites par les utilisateurs de la curarisation et concernant les appareils relevant de l'innervation autonome.

Nous avons relevé les résultats à deux échelles d'utilisation de la drogue.

La première porte sur les phénomènes végétatifs constatés expérimentalement ou en thérapeutique, lors de l'emploi du curare à doses curarisantes.

La deuxième a été spécialement établie pour rechercher l'activité neurovégétative du produit, à des doses qui ne modifient pas apparamment le fonctionne-

ment du système musculaire strié. C'est là le mérite de LABORIT, et de son élève CHAILLOT, d'avoir mis en évidence la réalité de doses qu'ils appellent neurovégétatives. LABORIT et CHAILLOT (36) ont étudié les effets de l'injection intramusculaire de doses infracurarisantes de d. tubocurarine (0,5 cm³) de 3602 R.P. (1,5 cm³) ou de 3697 R.P. (1,5 cm³) sur 23 sujets normaux.

1° ACTION DU CURARE SUR L'INTESTIN.

Les opinions sont très diverses à ce sujet. PRESCOT ORGANE et ROWBOTHAM (64) affirment une hypercontractilité des muscles intestinaux des sujets curarisés.

A l'encontre CULLEN et HARROW, BESKER et HATHAWAY trouvent une hypotonie gênante.

DEPAULIS (14) sur une quarantaine de curarisations sous-anesthésie avec prémédication à base d'atropine ne signale qu'un seul cas d'hypermotricité intestinale.

Aussi pour DEPANLIS et aussi pour KERN (28) la prémédication et l'anesthésique employé jouent surtout un rôle en pratique chirurgicale.

LABORIT et CHAILLOT (36) qui utilisent divers curarisants à doses infra-curarisantes constatent dans tous les cas une hypermotricité intestinale, spontanément signalée par les sujets, qui ressentent quelques coliques non douloureuses. Elle est visible à la radioscopie. LABORIT (35) a utilisé cette action avec succès dans 5 cas d'ileus paralytique post-opératoire, un mégadolicho-sygmoïde, un syndrome d'iléite terminale, un cas d'atonie vésiculaire. P. CHAILLOT (9) a vérifié ces constatations sur 23 sujets normaux.

A doses également infra-curarisantes, par voie intra-artérielle, ENRIA a parfois vu des manifestations gastro-intestinales, du météorisme le plus souvent (18).

2° ACTION SUR L'ARBRE TRACHÉO-BRONCHIQUE.

Selon KERN (28) la d. tubocurarine n'a pas d'action sur les sécrétions trachéo-bronchiques.

« Sous l'influence d'une dose optima de curare, disent R. et Ph. BENDA, MAROGER et J. PAILLAS (4), les bronches deviennent molles, d'une flaccidité extraordinaire ».

Et alors que les auteurs anglo-saxons n'utilisaient le curare que pour vaincre un spasme laryngo-pharyngé, les auteurs français, ci-dessus, demandent au curare « un perfectionnement dans la technique de la bronchoscopie, permettant de pénétrer plus loin dans l'arbre bronchique qu'avec la technique ordinaire ». (5) Mais leur bilan comporte toutefois une certaine proportion d'insuccès, malgré l'emploi d'atropine, morphine, antihistaminiques, dans la prémédication. Car avant, et même pendant, l'effet curarisant il peut se produire un *bronchospasme*, surtout chez les sujets vagotoniques et les nouveaux-nés (SCOTT et SMITH). WEST (80) a bien souligné que ce bronchospasme est une propriété du curare indépendante de la curarisation.

COMROE (11) attribue le bronchospasme à des effets histaminiques. LANDEMESSER (40) également, et l'administration préventive d'anti-histaminiques de synthèse serait efficace.

Dans sa thèse, sur le curare en obstétrique, CHAILLOT déclare qu'il n'a jamais eu à déplorer de bronchospasme à la suite des injections neurovégétatives de curare. Un seul sujet a éprouvé une gêne respiratoire, subjective, passagère.

En revanche il constate dans 8 cas sur 23 observations « une augmentation du rythme respiratoire de 4 à 6 mouvements à la minute.

3° ACTION DU CURARE SUR L'APPAREIL CIRCULATOIRE.

1) *Action sur le muscle cardiaque :*

Le curare ne semble avoir aucun effet sur le rythme cardiaque, ni sur le muscle cardiaque, déclarent

HALPERN et Gabrielle BOURDON (23). Les travaux de LUISADA et MAUTNER en 1934, de RUSKIN (70) en 1943, démontrèrent que, sur l'animal entier et l'homme, l'électro-cardiogramme n'est pas modifié.

Les conclusions de GRAY et GREGORY (21) sur des expériences faites sur des préparations de poumons-cœur, isolés et perfusés, de chien, vont jusqu'à admettre que le curare peut, dans certaines conditions, améliorer de légères insuffisances cardiaques.

Par contre HARROUM, BECKER et FISCHER (25) constatent que, chez le chien, l'injection de curare a la même influence sur l'électro-cardiogramme qu'une injection d'ion potassium : c'est-à-dire une bradycardie momentanée.

CHAILLOT a simplement étudié le pouls de ses sujets infracurarisés, et, dans 16 cas sur 23 observations, a noté un ralentissement notable de 10 à 15 pulsations, perceptible vers la 20^{me} minute et durant plus d'une heure.

2) *Action sur la tension artérielle :*

La discussion règne à ce sujet.

Pour les uns elle serait nulle, d'autres ont constaté une légère chute de la maxima.

D'après HALPERN et Gabrielle BOURDON (23) les effets du curare varient suivant les espèces animales, les doses injectées et les conditions expérimentales.

WOOLEY (81) a constaté que le curare qu'il utilise en convulsivothérapie semble apporter chez certains sujets des modifications circulatoires et respiratoires (« stridor » qu'il attribue partiellement à un spasme bronchique). Il a pu observer des chutes de pression sanguine et des troubles respiratoires qui rétrocédaient très vite par l'administration de prostigmine ou d'adrénaline.

D'autre part certains de ses patients, qui étaient des hypertendus, accusaient par la suite une diminution

de la tension artérielle, avec amélioration des signes cliniques.

Depaulis (14), pour chacun de ses malades opérés sous curare, a pratiqué des courbes tensionnelles, mais ne peut en tirer de conclusions.

Chaillot citant les expériences d'Alam, Anrep et Barsoum chez le chien, les observations de Brown et Mycok chez l'homme, qui mentionnent une hypotension passagère précédant la paralysie (curare intraveineux) admet que pendant un court instant, précédant la paralysie, le sujet est sous l'action momentanée du curare à doses neurovégétatives.

H. Laborit (35) qui utilise le 3381 R.P. et l'Intocostrin, à doses neurovégétatives, par voie intra-musculaire. dans le traitement de 6 cas d'hypertension artérielle, constate une chute de la tension maxima et de l'indice, une demi-heure après l'injection.

Chaillot, injectant toujours des doses « neurovégétatives » de d. tubocurarine, de 3602 R.P. ou de 3697 R.P. par voie intramusculaire ou sous-cutanée, a constaté, dans 12 cas sur 23 observations, une baisse de la maxima de 1 ou, au plus, de 2 degrés, qui apparaît de la 10e à la 30e minute après l'injection. Dans 7 cas il note un léger pincement de l'indice oscillométrique.

Au plus tard une heure 1/4 après l'injection, la tension avait repris sa valeur primitive.

3) *Action sur les vasomoteurs :*

Chaillot mentionne que vers la 10e minute après l'injection de curarisant (à dose neurovégétative), il a constamment observé une vasodilatation de la face, parfois discrète, mais le plus souvent extrêmement nette, avec sensation de chaleur au niveau du visage et durant une heure environ.

D'autre part, vers la 30e minute, il a noté une baisse notable de la température cutanée périphérique. Laborit a pu objectiver une baisse de 1 degré sur un

thermomètre placé dans un espace interdigital des orteils.

Cet effet dure une vingtaine de minutes au plus et s'accompagne d'une sensation subjective de froid désagréable.

CHAILLOT classe cet effet parmi les phénomènes vasomoteurs, puisque « il est admis que la paralysie des vasomoteurs augmente la déperdition de calorique ». (9).

4° ACTION SUR LES SÉCRÉTIONS.

1) *Sécrétion salivaire :* KERN (28) écrit que la d. tubocurarine augmente les sécrétions salivaires des sujets anesthésiés. Et, chez le malade non intubé, cela commande l'aspiration pharyngée intermittente.

LABORIT rapporte que le curare à dose « neurovégétative » provoque constamment une sialorrhée légère.

CHAILLOT a régulièrement trouvé cet effet ; il apparaît vers la 10e minute en général. Il cesse une heure après l'injection et fait place à une sécheresse de la bouche. Dans un cas sa durée a été de 24 heures.

2) *Sécrétion sudorale :* CHAILLOT a constaté après chaque injection une sécrétion assez abondante des glandes sudorales. Apparaissant vers la 30e minute elle s'arrête après une demi-heure.

3) *Sécrétion intestinale :* H. LABORIT décrit, en plus de l'hypercontractilité intestinale, de la diarrhée à la suite d'injection de curare à doses neuro-végétatives, surtout quand le traitement s'est poursuivi durant plus de 48 heures.

CHAILLOT n'a constaté qu'une fois la diarrhée.

5° ACTION SUR L'UTÉRUS :

Pour KERN (28) la d. tubocurarine n'agit sur la fibre utérine qu'à doses élevées et les doses employées en clinique n'ont pas d'action sur la contraction utérine.

Pour HARROUM, BECKER et FISCHER (25) qui ont expérimenté sur la chienne gravide le curare ne semble pas non plus agir sur le muscle utérin mais ne franchit pas le placenta. Ces auteurs purent ensuite étendre ces conclusions à l'espèce humaine.

Les opinions de divers auteurs concordent donc pour assurer que le curare, à doses curarisantes, n'a pas d'action sur le muscle utérin et qu'il ne franchit pas le placenta humain. Mais de WEERDT (79) qui utilise le curare en anesthésiologie obstétricale et gynécologique, a vu, au cours de manœuvres de version externe, « l'utérus se contracter avec énergie » alors que les muscles de la paroi abdominale étaient parfaitement relâchés. De même, « au cours des césariennes effectuées sous la narcose curare-pentothal, le muscle utérin se contracte spontanément après l'extraction de l'enfant, avec une telle efficacité qu'il est inutile d'injecter les classiques ocytociques ». J. C. GRAY signale la même observation.

Que se passe-t-il à doses infra-curarisantes ?

C'est LABORIT (32) qui a le premier employé le curare au cours de l'accouchement pensant qu'il pouvait agir sur l'utérus par intermédiaire du système nerveux végétatif.

Associant des doses « neurovégétatives » de curare à la spasmalgine (en raison de l'hypertonie du col qu'il avait remarquée) il constate la disparition complète et constante de la douleur due aux contractions utérines.

Un effet ocytocique aboutissant à la contracture lorsqu'on associe au curare l'hypophyse même à faible dose.

Un effet analgésique nul sur la douleur du col pendant la dilatation.

L'assouplissement du périnée, ayant pour corollaire une diminution des douleurs de l'expulsion et un raccourcissement de sa durée.

Une délivrance normale excepté un cas où il y a eu hémorragie.

Reprenant cette étude CHAILLOT (9) cherche à « préciser les hypothèses et à dissocier l'action du curare et celle de la spasmalgine. » Et il étudie les effets de l'injection intra-musculaire de 1,5 cc. de 3602 R.P. ou de 1 cc. de 3697 R.P. au cours de 17 accouchements soigneusement contrôlés.

Il résume ainsi ses constatations :

— Augmentation de la contractilité rythmique de l'utérus.

— Pas de modification du tonus du *corps* utérin.

— Augmentation du tonus du *col* utérin, plus tardive que l'augmentation de la contractilité rythmique, et d'autant plus nette que cette dernière a été plus nettement stimulée.

— Légère élévation du seuil de la douleur due aux contractions.

— Diminution habituelle du tonus du périnée.

La résultante des trois effets du curare : contractions intenses, souplesse du périnée, analgésie, est une durée d'expulsion très courte (n'ayant jamais dépassé 40 minutes chez la primipare et de l'ordre du quart d'heure chez la multipare) et aussi une diminution du traumatisme obstétrical.

A condition d'injecter le curare à dilatation complète, on conçoit l'intérêt de ses effets dans tous les accouchements normaux, surtout chez les primipares âgées, dans les présentations du siège et pour faciliter toute manœuvre obstétricale.

« Sur plus de 150 accouchements nous dit LABORIT, nous n'avons que très rarement déploré de déchirures et n'avons pratiqué que de rares épisiotomies.

La période de désespérance nous semble faire déjà partie de l'histoire de l'obstétrique ».

Signalons que CHAILLOT tire de son étude sur l'action utérine du curare, par confrontation avec l'action générale neurovégétative du produit, d'intéressantes

déductions sur l'innervation et la physiologie encore confuse de l'utérus.

L'accouchement serait favorisé par la prédominance vagotonique et l'inhibition du sympathique qui lui-même inhibe la contraction.

De plus CHAILLOT débordant l'étude utérine signale que l'effet muscarinique mineur, produit chez les sujets normaux par l'injection de curare à doses neuro-végétatives, lui a paru plus net chez la femme en travail.

Il n'est ni de notre compétence, ni de notre sujet de discuter cette méthode.

Si H. VIGNES (77) manifeste « un certain doute et une certaine méfiance » et n'y voit, en ce qui concerne surtout l'analgésie, « qu'un élément du climat de sollicitude auquel certaines parturientes sont sensibles », SUROT et Max SUREAU (75) utilisent la méthode par voie intra-veineuse et admettent l'action ocytocique. Pour eux « l'on peut vraiment parler d'analgésie ».

H. MASSAT (59), sur trente cas, à la Maternité de l'Hôpital de Tarbes, a obtenu de bons résultats au point de vue analgésique et assouplissement périnéal en associant Dolosal et 3697 R.P.

C. - LIEU D'ACTION DU CURARE SUR L'ORGANISATION VÉGÉTATIVE

Nous allons maintenant essayer de localiser l'action du curare sur les appareils de la vie végétative.

Quels sont les éléments sensibles à la drogue ? Est-ce la fibre musculaire lisse elle-même, la jonction myoneurale, le milieu humoral ou bien le système neuro-végétatif chargé de la régulation fonctionnelle des viscères ? Nous verrons que le curare agit directement sur ce dernier au niveau de la synapse ganglionnaire du

système nerveux autonome. Aussi nous permettrons-nous de faire tout d'abord un rappel d'innervation neurovégétative.

1° Les médiateurs chimiques dans le système nerveux autonome.

On donne depuis Langley le nom de système nerveux autonome à l'ensemble des systématisations nerveuses involontaires qui réalisent la coordination des fonctions végétatives.

« Le système nerveux autonome, nous dit Soula (74), est constitué par des nerfs ganglionnaires, c'est-à-dire que les systématisations autonomes comportent des relais dans des neurones situés, en dehors des centres cérébro-spinaux, dans des centres nerveux. Cela constitue la différence fondamentale avec les centres nerveux des fonctions de relation qui sont constitués par des neurones inclus dans l'axe cérébro-spinal ».

Dans les réflexes du système autonome, comme dans ceux du système cérébro-spinal, l'influx, par les voies de la sensibilité, pénètre dans le système nerveux central, il y accomplit un certain trajet plus ou moins étendu à travers divers relais, il ressort du système nerveux central par les voies centrifuges et parvient à un neurone effecteur, situé dans l'un des ganglions sur le trajet des nerfs végétatifs. C'est de ce neurone ganglionnaire que part la fibre centrifuge qui apporte l'influx nerveux ou sécrétoire aux viscères.

Langley avait établi dans le système autonome une distinction entre les systématisations orthosympathiques constituées par le groupe cranial et le groupe sacré.

Nous ne pouvons décrire ici le détail de distribution anatomique des deux systèmes mais cette distinction se justifie par les caractères différents et l'antagonisme des deux ordres de systématisation.

La fibre post-ganglionnaire des nerfs para-sympathiques est très courte. Le neurone médullaire ne prend relai que dans les ganglions viscéraux. Au contraire dans les nerfs ortho-sympathiques le neurone médullaire prend relai dans la chaîne ganglionnaire vertébrale ou dans des ganglions abdominaux ; la fibre post-ganglionnaire est longue.

Les fibres para-sympathiques empruntent le tuteur anatomique des nerfs craniens.

Les fibres ortho-sympathiques ont un trajet propre en dehors du système nerveux central.

L'antagonisme d'action entre les deux systèmes est à peu près constant. Le para-sympathique ralentit le cœur, l'ortho-sympathique l'accélère.

L'ortho-sympathique contracte les vaisseaux, le para-sympathique les dilate Le para-sympathique excite la motricité de l'intestin et relâche les sphincters, l'ortho-sympathique inhibe les mouvements de l'intestin et contracte les sphincters. Mais l'antagonisme n'est pas toujours une règle absolue.

Et il semble impossible sur le plan physiologique de classer les systématisations autonomes en faisant entrer en ligne de compte l'anatomie.

C'est sur le système nerveux autonome qu'a été découvert le mécanisme de la transmission neuro-chimique de l'influx nerveux. « Et la nature du mécanisme de transmission de l'influx au niveau des terminaisons est un caractère spécifiquement distinctif sur le plan fonctionnel, qui permet une classification physiologique correcte, fondée sur des caractères physiologiques communs. »

On distingue donc les systématisations autonomes en systématisations adrénergiques et systématisations cholinergiques, suivant la nature du transmetteur chimique (adrénaline ou acétylcholine) qui transmet l'in-

flux autonome à l'élément périphérique réactionnel : fibre musculaire lisse ou cellule ganglionnaire.

Il a été établi que la transmission au niveau de la synapse entre la fibre préganglionnaire et la fibre postganglionnaire est assurée par l'acétylcholine (FELDBERG et CRADDUM) (19). Au niveau des ramifications terminales des fibres autonomes la transmission aux éléments effecteurs est assurée tantôt par l'acétylcholine (LOEWI 1921), tantôt par l'adrénaline (LOEWI 1922).

Il a été démontré que l'action des drogues sur le système nerveux autonome est bien en accord avec cette classification.

Acétylcholine et adrénaline, par la voie sanguine apportent au niveau des terminaisons de la fibre postganglionnaire le même excitant que délivre l'influx nerveux lorsqu'il parvient à ce niveau.

La *muscarine* agit à la manière de l'acétylcholine sur les terminaisons cholinergiques en les excitant.

L'ésérine également, mais c'est en empêchant la destruction de l'acétylcholine (par inhibition de la cholinestérase).

L'*atropine* par contre empêche l'action des nerfs cholinergiques. Sur un animal préalablement atropiné l'excitation des nerfs cholinergiques reste sans effet. « Ce n'est point parce que la formation d'acétylcholine est entravée, écrit SOULA mais parce que le muscle ou la glande est insensibilisé à son action ».

L'*ergotoxine* paralyse l'action des nerfs adrénergiques, du moins à doses suffisantes, car à très faible dose elle l'excite.

LES TRANSMISSIONS CHOLINERGIQUES.

1) *Effet muscarine :*

L'acétylcholine est l'agent de transmission de l'influx nerveux aux organes effecteurs au niveau des terminaisons para-sympathiques. C'est l'effet muscarine appelé ainsi en raison de l'analogie des effets de l'exci-

tation des nerfs para-sympathiques et de l'action pharmaco-dynamique de la muscarine.

Cet effet conditionne le péristaltisme intestinal, la vaso-dilatation, le ralentissement du rythme cardiaque, la sécrétion sudoripare. L'effet muscarine est inhibé par l'*atropine*.

2) *Effet nicotine :*

L'acétylcholine est également l'agent de transmission de l'influx nerveux au niveau de la synapse des ganglions sympathiques et para-sympathiques entre la fibre pré-ganglionnaire et la fibre post-ganglionnaire.

D'autre part nous savons que l'acétylcholine est, dans le système nerveux volontaire, le transmetteur de la fibre motrice à la fibre musculaire striée.

Ces fibres cholinergiques sont dites à effets nicotine. Cet effet s'oppose à l'effet muscarine parce qu'il n'est pas inhibé par l'atropine mais par le *curare*, qui respecte l'effet muscarine.

Nous pouvons donc résumer ainsi le schéma du système centrifuge autonome :

Fibres pré-ganglionnaires, toujours cholinergiques (effet nicotine inhibé par le curare)

Fibres directes des centres à l'effecteur toujours cholinergiques (effet muscarine)

(en admettant le système para-sympathique de KEN-KURÉ (31) dont les fibres suivraient les racines postérieures et les nerfs rachidiens et sont admises pour certains nerfs vaso-dilatateurs (HÉDON) (26).

Fibres post-ganglionnaires cholinergiques (à effet muscarine inhibé par l'atropine et non par le curare.)

Fibres post-ganglionnaires adrénergiques.

Le système centripète est constitué de fibres cholinergiques directes (des organes à des neurones bipolaires des ganglions spinaux).

Les neurones de l'axe cérébrospinal sont cholinergiques.

AUTRES ÉLÉMENTS POUVANT JOUER LE ROLE DE MÉDIATEURS CHIMIQUES.

Histamine :

Il existerait probablement des fibres histaminergiques.

UNGAR a pu obtenir la production de suc gastrique chez l'animal atropiné en excitant le bout périphérique du vague.

L'histamine aurait, dans l'ensemble, une action superposable à celle de l'excitation des nerfs cholinergiques à effet muscarinique.

Ions potassium et ions calcium :

Les premiers agiraient comme l'acétylcholine. Les ions calcium comme l'adrénaline.

LES CENTRES NERVEUX AUTONOMES.

Les arcs réflexes des systématisations autonomes, pénétrant dans la moëlle par la voie des racines postérieures, aboutissent à des centres autonomes situés dans les formations latérales de la substance grise médullaire ou dans des noyaux homologues situés dans le bulbe et le cerveau moyen, d'où elles sont réfléchies sur le neurone ganglionnaire effecteur.

Les *noyaux gris centraux* de la région hypothalamique paraissent intervenir dans toutes les fonctions végétatives. De nombreux faits expérimentaux établissent l'influence des centres hypothalamiques sur les systématisations sympathiques et para-sympathiques.

Quant aux rapports fonctionnels entre le système nerveux volontaire et le système involontaire ils sont étroits et s'exercent dans les deux sens.

LE SYSTÈME NEURO-ENDOCRINIEN.

« Le rôle joué par certaines sécrétions endocrines, écrit SOULA (74) n'a pu être compris que depuis la dé-

couverte du mécanisme de transmission de l'influx nerveux ».

L'adrénaline, par exemple, peut être considérée comme un agent neuro-humoral exerçant normalement une fonction sympathicomimétique.

Or la sécrétion de la médullo-surrénale dépend surtout des fibres venues du splanchnique.

L'action sécrétoire du splanchnique est exercée par des fibres pré-ganglionnaires, car le neurone effecteur est contenu dans la glande elle-même. Et la transmission par le splanchnique est donc cholinergique. La section du splanchnique tarit la sécrétion glandulaire.

Nous savons que la thyroxine et l'adrénaline agissent synergiquement ; la thyroxine excite la sécrétion adrénalinienne, l'adrénaline agit plus puissamment après action de la thyroxine.

Il semble que la vagotonine sécrétée par le pancréas se comporte comme un facteur humoral antagoniste de l'adrénaline.

Quant à l'hypophyse, son rôle neuro-endocrinien est intimement conjugué. Par son lobe antérieur elle intervient dans les corrélations humorales. Par son lobe postérieur elle joue un rôle de régulation fonctionnelle et, écrit toujours SOULA, « il semble que son intervention dans les processus de coordination, pour être chimique, n'en est pas moins indissociable des mécanismes du système nerveux. »

IMPORTANCE DU SYSTÈME AUTONOME.

Le système autonome, ainsi que l'ont démontré les expériences de CANNON, peut subir de très importantes mutilations sans que la vie du sujet soit en cause.

Tous les organes creux, isolés et perfusés, ont des contractions rythmiques spontanées, un automatisme intrinsèque.

Le système nerveux autonome adapte à chaque

instant cet automatisme des appareils périphériques (cœur, poumons, tube digestif, etc...) aux besoins actuels de l'être considéré comme un tout.

Et on peut définir le *tonus nerveux autonome*, comme le niveau de l'équilibre des réflexes antagonistes, les uns adrénergiques, les autres cholinergiques, qui s'exercent simultanément et constamment mais à des taux respectifs variables, qui réalise « l'action intégrative », de SCHERRINGTON, du système autonome.

Toute section d'un nerf autonome se traduit par un déséquilibre fonctionnel ,une modification du tonus, au bénéfice des nerfs antagonistes.

2° ACTION DU CURARE SUR LA FIBRE MUSCULAIRE LISSE.

Par l'étude précédente nous venons de constater que le curare exerce une action secondaire sur les viscères constitués par une musculature lisse, et soumis a l'action du système nerveux autonome. Cet effet dépend-t-il de l'action directe du curare sur la fibre musculaire lisse ?

Certains auteurs auraient pu obtenir, sous l'influence du curare, la contraction rythmique de muscles lisses énervés et perfusés. Mais LANGLEY (41) a prouvé que cela était dû aux impuretés, qui accompagnaient le curare.

Par contre ALAM et ANREP (1) montrèrent que le curare n'augmentait pas la contractilité de l'iléon de cobaye perfusé.

CROSS et CULLEN (13) démontrèrent que si l'Incostrin, à la concentration de 1/1000e, n'avait aucune action sur des fragments d'intestin isolé, elle diminuait la contractilité à la concentration de 1/200e.

CHAILLOT écrit que les Laboratoires SPÉCIA ont montré que le 3697 R.P. n'a aucune action sur l'intestin du lapin, à la concentration de 1/100e.

Nous savons que LUCO et MESA (55) même après

avoir injecté du curare dans la chambre interne de l'œil du chat curarisé, obtinrent une réponse des muscles de la pupille par excitation directe.

« Le curare, à quelque concentration que ce soit, assure CHAILLOT (9) n'augmente pas la contractilité des muscles lisses ».

3° ACTION DU CURARE SUR LA JONCTION NEURO-MUSCULAIRE LISSE.

L'effecteur musculaire étant normalement sensible aux médiateurs chimiques, adrénaline et acétylcholine, que se passe-t-il après injection de curare ?

a) *Sensibilité à l'acétylcholine :*

L'excitation électrique d'un nerf cholinergique, pendant la curarisation, déclanche la sécrétion normale d'acétylcholine. Les expériences de DALE, FELDBERG et VOGT ont montré, qu'in vitro, cela se produit pour les nerfs cholinergiques.

In vivo MAC INTYRE et KING (57) mirent en évidence, dans l'organisme de la tortue curarisée, une production normale d'acétylcholine à la suite d'excitations du bout périphérique du vague. MAUTNER et LUISADA (60) ont montré que l'acétylcholine et l'acétyl-béta-méthylcholine, qui produisent de la bradycardie et de l'hypotension quand ils sont injectés à des chiens normaux, deviennent inefficaces à petites doses sur des chiens curarisés. Des doses beaucoup plus fortes peuvent abaisser la pression sanguine, mais l'intensité de l'action est réduite à la moitié ou au tiers de l'action normale.

Et CHAILLOT écrit : « Si les stimuli ont été normalement conduits par les voies cholinergiques, le système excitable des effecteurs n'est pas plus sensible, mais bien au contraire son excitabilité est diminuée ».

b) *La Cholinestérase :*

Nous savons que l'acétylcholine n'a qu'un effet très passager au niveau des synapses cholinergiques, car

elle est très rapidement hydrolysée par une diastase : la cholinestérase.

Il est donc intéressant d'étudier les variations du taux de la cholinestérase en présence de curare car, avec HALPERN et G. BOURDON (23), on pouvait se demander si la curarisation des muscles striés, de même que le blocage de la transmission de l'excitation sympathique, n'étaient pas dûs à une augmentation de l'activité cholinestérasique et, par conséquent, à une hydrolyse plus rapide de l'acétylcholine.

Pour HARRIS (24) le curare abaisse de façon forte et durable, in vivo comme in vitro, le taux de la cholinestérase humaine. Il précise que les alcaloïdes purifiés semblent peu actifs sur elle, alors que les préparations plus brutes provoquent une inhibition importante de la « pseudo-cholinestérase », c'est-à-dire de celle que l'on trouve dans le sang et dans les viscères, alors qu'ils modifient très peu la vraie cholinestérase, que l'on trouve surtout dans la substance nerveuse et la plaque motrice.

MAC INTYRE (57) n'a pas constaté de variations de la cholinestérase, mais a employé un produit bien purifié : le chlorhydrate de d. tubocurarine.

En 1947 HALPERN, BENDA et G. BOURDON (23) ont expérimenté avec un curarisant de synthèse le 3381 R.P. Ce produit, qui se comporte comme un curarisant classique et puissant sur le muscle strié, se distingue de la d. tubocurarine par des réactions neurovégétatives plus fortes. En particulier une paralysie du type nicotinique, et une potentialisation des effets de l'acétylcholine, liée aux propriétés anti-cholestérasiques de la molécule. Il y aurait donc ici un effet prostigminique du curare dans son action neuro-végétative.

Par contre le 3697 R.P., ou Flaxédil, serait dépourvu d'action secondaire sur la cholinestérase.

Que se passe-t-il a doses infracurarisantes ?

LABORIT (35) a cherché à abaisser l'activité cholinestérasique dans certains syndromes s'accompagnant d'hyperactivité, et, après avoir utilisé l'ésérine et la prostigmine, il en vint à essayer avec succès les petites doses de curare Il contrôle son action « par la recherche du taux de l'activité cholinestérasique sérique et de l'adrénalinémie, dont les valeurs s'abaissent par son emploi avec une constante régularité ».

D'autre part CHAILLOT (9) a noté que chez la femme en travail le curare produisait « un effet muscarinique plus net et plus durable » que chez le sujet normal. Or chez la femme enceinte au moment du terme LABORIT (34) mesurant l'activité de la cholinestérase sérique, suivant la méthode de LABORIT et MORAND (38), a constaté une chute importante de cette cholinestérase.

Par ailleurs LABORIT admet (33) que les variations de la pseudo-cholinestérase sérique semblent souvent être le reflet de l'état fonctionnel des synapses neuro-végétatives et même des synapses de la vie de relation (donc de la vraie cholinestérase).

c) *Sensibilité à l'adrénaline :*

Par une expérience de circulation croisée chez le chien, TOURNADE, HERMANN et JOURDAN (76) aboutissent à la conclusion suivante : « chez l'animal curarisé, même si l'adrénaline est normalement sécrétée, les réactions cardio-vasculaires sont abolies ou nulles ».

Et CHAILLOT écrit à ce sujet : « Il est logique de penser, qu'à doses neuro-végétatives, la réaction des effecteurs à l'adrénaline est diminuée ».

4° ACTION DU CURARE SUR LE MILIEU HUMORAL.

a) *L'Adrénalinémie :*

TOURNADE, HERMANN et JOURDAN (76), constatent, chez le chien curarisé, une baisse de l'adrénalinémie.

H. Laborit (35) a procédé au dosage de l'adrénalinémie, par la méthode de Schaw, et a trouvé une diminution constante après un traitement par doses neuro-végétatives répétées.

b) *L'Acétylcholine sérique :*

D'après Pearlstein et Weinglass (61) l'acétylcholine sérique n'est pas augmentée durant la curarisation. Nous avons suffisamment étudié la question de la cholinestérase et de ses variations. nous n'y revenons pas ici.

c) *Les ions potassium :*

A dose curarisante, les curarisants libèreraient, à partir des muscles striés, des ions potassium qui ont une action voisine de celle de l'acétyl-choline.

d)*L'Histamine :*

Comroe (11) rapporte que le curare, en injection intra-artérielle, peut déclancher une éruption vésiculaire sur le membre intéressé, en une ou deux minutes, et superposable à celle provoquée par l'injection d'histamine.

Pour Alam, Anrep et Barsoum (1) le curare provoquerait une libération brutale d'histamine à partir du muscle, et ce phénomène existe même après la dégénérescence du nerf moteur.

Depaulis, dans sa thèse (14), dit avoir pratiqué deux injections intra-artérielles sans avoir constaté le phénomène.

Pour notre part dans les minutes qui ont suivi l'injection intra-artérielle de doses infra-curarisantes d'Intocostrin T nous avons pu voir les téguments du membre intéressé se couvrir de placards érythémateux.

Rollason (68) signale qu'un mélange de thiopentone et de tubarine, destiné à une anesthésie intra-veineuse, fut partiellement injecté, par erreur, dans une

artère aberrante de l'avant-bras droit. Il s'ensuivit rapidement une douleur atroce à type de brûlure, une pâleur de l'avant-bras et de la main droite, une forte diminution du pouls radial, puis une urticaire géante remontant jusqu'à l'aisselle. Ces phénomènes, paraissant relever d'un spasme artériel et d'une décharge d'histamine, rétrocédèrent par l'injection, dans la même artère, de procaïne à 2 %.

(Etudiant systématiquement la viscosité sanguine à l'aide du viscosimètre de Hess, le Dr. COMMANAY montra que, chez les sujets curarisés, le curare n'a pas d'action sur cette constante physique.)

5° ACTION SUR LES GANGLIONS NERVEUX AUTONOMES.

Dès 1857 Claude BERNARD (6) avait noté que le curare supprime, à fortes doses, l'effet inhibiteur sur le cœur et la pression artérielle de l'excitation du bout périphérique du pneumogastrique. Il avance l'hypothèse d'une paralysie des ganglions intracardiaques.

En 1864 VULPIAN, dans ses « Leçons » sur la Physiologie générale, constate que l'excitation du sympathique au cou ne produit plus d'effet pupillo-dilatateur après curare.

LANGLEY et ANDERSON (42) confirmèrent l'action paralysante sur les ganglions, le blocage de la transmission sympathique ganglionnaire.

LUCO et MESA (55) analysent, en 1941, l'effet du poison sur la transmission synaptique ganglionnaire, en prenant comme test les réactions de la pupille et de la membrane nictitante du chat. Ils constatent que le curare supprime l'effet de la stimulation des fibres ortho et para-sympathiques pré-ganglionnaires sur la pupille et la membrane nictitante, à des doses sensiblement égales à celles qui arrêtent les mouvements respiratoires.

Mais, pour supprimer les effets de la stimulation des fibres para-sympathiques post-ganglionnaires, il est nécessaire d'utiliser des doses de curare 5 à 14 fois plus élevées. Et le résultat est encore partiel. Le curare semble par contre dépourvu d'action sur les fibres sympathiques post-ganglionnaires, ainsi que sur la pupille directement excitée.

En conclusion : le curare bloque électivement les transmissions synaptiques où l'acétylcholine constitue le médiateur chimique à effet nicotinique.

Dans le cas du système nerveux autonome, nous venons donc de voir que le curare bloque l'influx centrifuge des fibres pré-ganglionnaires, au niveau des ganglions sympathiques et para-sympathiques.

Il s'oppose ainsi à la sécrétion d'adrénaline et d'acétylcholine au niveau des synapses fibres post-ganglionnaires-effecteurs.

III. - INTERET DES DOSES « NEURO-VEGETATIVES » DE CURARE

Nous avons vu que les thérapeutes et les physiologistes, qui emploient le curare à doses curarisantes, ont, de tous temps, constaté des manifestations végétatives Mais, à ces doses, elles ne présentent en général pour le clinicien qu'un intérêt secondaire, perdues dans la spectaculaire action paralytique, et voilées par les médications associées.

Les physiologistes ont pu mettre en évidence le mécanisme principal de cette action neuro-végétative : le blocage du ganglion nerveux autonome, donc de la transmission cholinergique à effet nicotinique, avec ses répercussions sur les terminaisons cholinergiques et adrénergiques.

Tout au long de l'exposé précédent nous avons vu se confirmer également l'hypothèse de LABORIT accordant à des doses non curarisantes de la drogue des propriétés neuro-végétatives certaines.

Si ces doses sont capables de perturber un équilibre neuro-endocrinien chez un sujet normal, il devient alors très intéressant de créer une méthode thérapeutique, visant à améliorer certaines dystonies neuro-végétatives, ou même à influencer favorablement certains mécanismes physiologiques. Tout le mérite de cette application semble, à notre connaissance, revenir, en France, à LABORIT secondé par CHAILLOT, et à la même époque, en Italie, à Giuseppe ENRIA.

Nous allons donc condenser maintenant les hypothèses pharmacodynamiques de l'action neuro-végétative du curare, puis passer aux applications thérapeutiques.

1° PHARMACODYNAMIE DES DOSES NEURO-VÉGÉTATIVES DU CURARE.

Aux Journées Thérapeutiques de Paris 1948, LABORIT et CHAILLOT (30) résument, dans une conférence, leurs travaux sur les doses neuro-végétatives de curare.

Après être remontés à l'inspiration de leur hypothèse et avoir défini la dose neuro-végétative comme « celle pour laquelle aucun muscle strié n'est paralysé », ils exposent les résultats de l'injection de cette dose, en intra-musculaire, à 23 sujets normaux. Nous les avons détaillés précédemment. Ils se résument ainsi :

Effets constants : augmentation du péristaltisme intestinal, sialorrhée, vaso-dilatation de la face, baisse subjective et objective de la température cutanée périphérique, sudations.

Effets fréquents : bradycardie, baisse de la tension artérielle.

Effets rares : hyper-sécrétions nasales, lacrymale, intestinale, accélération du rythme respiratoire.

Ces manifestations n'apparaissent que 10 à 15 minutes après l'injection intra-musculaire, mais durent une heure en moyenne.

Ces résultats ont été obtenus avec 0,5 cm³ de d. tubocurarine, 1,5 cm³ de 3602 R.P. ou 1 cm³ de 3697 R. P. Et les auteurs concluent « on peut affirmer qu'à ces doses le curare possède un effet muscarinique discret ».

Sur quels éléments du système organo-végêtatif le curare a doses neuro-végétatives agit-il ?

Voici les conclusions du travail de Laborit et Chaillot :

« a) *Il est acquis :* que l'effet muscarinique mineur déterminé par une injection de curare à doses neuro-végétatives n'est pas dû à une excitation directe : ni des centres neuro-végétatifs, ni des voies neuro-végétatives, ni des effecteurs musculaires ou sécrétoires.

b) *Il est probable* qu'il s'agit d'une inhibition partielle de tout le système organo-végétatif : diminution de l'excitabilité et de la conductibilité des voies végétatives. Mais tout se passe comme s'il existait une « prédominance vagale » comme Hudon et Baudoin l'ont exprimé.

Prédominance qui peut s'exprimer de la manière suivante :

— blocage partiel de toute synapse ganglionnaire.

— blocage moins prononcé des synapses fibre cholinergique-effecteurs.

Ces deux phénomènes ont les conséquences suivantes :

— inhibition partielle mais accusée de tous les territoires adrénergiques avec baisse passagère de l'adrénalinémie.

— excitation apparente des effecteurs muscariniques car :

ces effecteurs ont une plus grande sensibilité à l'acétylcholine que les effecteurs nicotiniques.

ils dépendent fréquemment de voies cholinergiques directes, c'est-à-dire de fibres centrifuges allant, sans relai ganglionnaire, des centres aux plexus intramuraux des effecteurs.

enfin l'inhibition partielle mais constante des antagonistes adrénergiques fait pencher l'équilibre végétatif en leur faveur.

c) Il est cependant possible que cet effet soit partiellement, sous la dépendance d'une libération d'histamine dans l'organisme, déterminée par le curare ».

Remarques des auteurs.

« A dose neuro-végétative, il s'agit seulement d'un déséquilibre de l'effet inhibitoire du curare, c'est pourquoi les manifestations observées ont, dans la majorité des cas, été discrètes.

Les effecteurs dont la majorité neuro-végétative est la plus simple sont constamment touchés (par exemple glandes salivaires, motricité intestinale) ; les fonctions dont la régulation est complexe (tension artérielle) sont perturbés seulement dans certains cas.

Dautres part cette interprétation suggère une explication au désaccord des différents auteurs sur l'état des fonctions organiques pendant la curarisation. En effet l'excitation d'un ou de pluseiurs effecteurs muscariniques a été signalée par les uns, n'a pas été retrouvée par d'autres.

« On conçoit, nous disent Laborit et Chaillot, que suivant la sensibilité du système neuro-végétatif des sujets et même suivant le seuil des effecteurs chimiques chez un même sujet, suivant aussi la prémédica-

tion employée (à base d'atropine dans la majorité des cas), suivant la rapidité d'action de la dose curarisante totale, le déséquilibre neuro-végétatif, créé par le curare, puisse être constaté, soit momentanément, soit même pendant toute la curarisation, ou bien au contraire passer inaperçu ».

2° Application a la thérapeutique de l'action du curare sur le système nerveux végétatif.

A peu près à la même époque deux cliniciens et pharmaco-dynamistes : Laborit, secondé par Chaillot, en France, et Enria en Italie étudièrent les effets neuro-végétatifs des petites doses de curare et en firent l'application à la thérapeutique humaine.

A) Les travaux de Laborit et Chaillot.

1) *Le curare en obstétrique :*

Nous avons eu l'occasion d'insister longuement sur cette méthode d'accélération et d'analgésie relative de l'accouchement, accompagnée d'un assouplissement avantageux du périnée.

Rappelons que le curare doit être injecté par voie intra-musculaire à la dose de 1 cm³ pour la d. tubocurarine, de 2 cm³ pour le 3697 R.P., lorsque la dilatation est presque complète, afin d'éviter le spasme du col.

Disons que d'autres obstétriciens tels que Vallat Le Lamer et Vogel, G. Surot et Max Sureau (75), H Massat (59) par exemple, ont publié des résultats intéressants à ce sujet.

2) *Le curare en thérapeutique chirurgico-médicale :*

Laborit (35) a été conduit à utiliser le curare en clinique, dans tous les syndromes ou sa spécialisation

chirurgicale lui fait envisager « une splanchnicectomie ou une sympathectomie pré-ganglionnaire ».

Il chercha tout d'abord à abaisser l'activité cholinestérasique, dans certains syndromes s'accompagnant d'hyperactivité, par l'administration d'ésérine ou de prostigmine. Mais nous savons que l'acétylcholine produit deux effets : l'un purement vagal dit muscarinique, l'autre nicotinique qui s'accompagne d'une excitation des fibres post-ganglionnaires du sympathique avec augmentation de l'adrénalinémie. Aussi il constate que l'effet thérapeutique, tout d'abord obtenu par inhibition de la cholinestérase, est rapidement limité par l'effet nicotinique. Et LABORIT songea alors à bloquer cet effet nicotinique par de petites doses de curare, car il affirme : « l'inhibition élective des fibres pré-ganglionnaires du sympathique par le curare est d'une richesse et d'une précision thérapeutique remarquables ».

Il associe donc de façon apparamment paradoxale (puisque l'ésérine est l'antidote du curare) l'ésérine et le curare « dans le but de ne laisser subsister du mécanisme cholinergique que l'effet muscarinien ».

LABORIT envisage donc ainsi le système nerveux végétatif sous l'angle des médiateurs chimiques, et cherche à obtenir une sympathectomie pré-ganglionnaire chimique

Ainsi il traite par le curare les affections diverses qui relèvent d'une hyperactivité de la cholinestérase avec hyper-adrénalinémie (qu'il mesure par la méthode de SCHAW).

Il utilise par voie intra-musculaire des doses « neuro-végétatives » de 20 à 30 mgr de 3381 R.P. et de 20 à 30U d'intocostrin qui lui ont paru inoffensives et efficaces.

Notons que l'action semble se manifester 2 ou 3 jours après la première injection et, le plus souvent, se prolonge pendant plusieurs semaines.

INDICATIONS ET RÉSULTATS.

LABORIT a eu l'occasion de traiter, parmi de nombreux syndromes : 6 cas d'hypertension artérielle, 3 cas d'artérite juvénile, 5 iléus paralytiques post-opératoires, 1 mégadolicho-sigmoïde, 1 atonie vésiculaire, 1 syndrome solaire avec crises pseudo-angineuses, 3 cas de dysménorrhée importante et rebelle.

Tous les malades auraient réagi favorablement au traitement, certains de façon spectaculaire, les meilleurs cas étant la dysménorrhée, le syndrome solaire, le mégadolicho-sigmoïde.

Arrêtons-nous sur les hypertensions et les cas d'artérites juvéniles, puisque le dérèglement vasomoteur nous intéresse ici au premier chef.

Six cas *d'hypertensions* essentielles furent traités par le curare et la génésérine à raison d'une série, de 5 injections chacune, tous les deux mois.

Cinq cas suivis sont cliniquement transformés et la pression s'est stabilisée autour de 10 pour la minima. En même temps diminution importante de l'activité cholinestérasique et de l'adrénalinémie. Ici l'action dépressive sur la T.A. a été maxima au 5e ou au 6e jour et ne devient stable qu'après ce laps de temps.

Trois cas *d'artérites juvéniles*, avec spasmes artériels des membres inférieurs, présentant une forte hyperactivité cholinestérasique, au lieu de l'activité diastasique normale des artérites séniles. Les trois malades auraient cliniquement réagi au traitement et de façon stable.

Quelque temps plus tard, LABORIT et CHAILLOT (39) annoncent qu'ils utilisent dans les artérites le curare en « infiltrations lombaires ». Rappelant les expériences de LUCO et MESA (55) ils estiment que « la concentration du produit au niveau du ganglion est alors, de toute façon, au moins égale à celle obtenue par la curarisation »,

Ces auteurs assurent qu'ils possèdent dix malades traités par curarisation mensuelle par voie lombaire et que ces sujets sont en excellent état, tant fonctionnel qu'oscillométrique, depuis plus d'un an.

B) Les travaux de G. Enria.

En 1948, aux journées thérapeutiques de Paris, le Pr. Rietti de Ferrare, à la fin d'un rapport sur les médications de la paroi artérielle, nous dit : « En Italie Enria et ses collaborateurs ont employé le curare par la voie artérielle. Ces auteurs qui s'appliquaient à rechercher si le curare a une action locale, directe, sur la paroi artérielle et sur les ganglions intramuraux ou péri-artériels, ont obtenu, par l'injection intra-artérielle de 30 unités de d. tubocurarine, des améliorations spectaculaires et durables ».

Et c'est de cette méthode reprise à Toulouse, à l'Hôtel-Dieu, dans la Clinique Médicale du Professeur Mériel, dont nous voulons vous entretenir maintenant.

TROISIEME PARTIE

LE CURARE INTRA-ARTÉRIEL DANS LE TRAITEMENT DES ARTÉRITES DES MEMBRES

ORIGINE DE LA MÉTHODE.

OBSERVATIONS ET RÉSULTATS

ESSAI SUR LE MODE D'ACTION

I. - ORIGINE DE LA METHODE

Aux Journées Thérapeutiques de Paris en 1948 G. Enria (16), de l'Université de Turin, présentait les résultats de ses recherches cliniques et expérimentales sur la curare intra-artériel en thérapie vasomotrice.

Etudiant, sous la direction du Pr. Dogliotti, le mécanisme d'action du curare et ses applications thérapeutiques, il rechercha tout d'abord l'action de la drogue sur les appareils et les organes doués d'une régulation neuro-végétative. Ainsi, à la suite de travaux sur divers médicaments modificateurs de la vasomotricité, injectés par voie intra-artérielle (58), il se proposa de rechercher si « une action locale du curare pourrait s'expliquer directement sur la paroi artérielle ou sur les ganglions intramuraux ».

Du point de vue clinique, ses recherches visaient une action sur le spasme vasculaire et l'amélioration d'une circulation collatérale déficiente, cela indépendamment de la nature de la maladie.

Son étude a porté sur 20 cas de syndromes angiospastiques d'étiologies différentes (maladie de Raynaud, maladie de Buerger, endo-artérite post-traumatique et endo-artérite syphilitique).

Il souligne que la plupart des malades traités avaient subi les diverses thérapeutiques vaso-dilatatrices médicales et même, certains, la sympathectomie péri-artérielle et l'amputation d'orteils.

Il a injecté la d. tubocurarine à la dose de 30 unités, et a parfois renouvelé l'injection après 5 jours d'intervalle. L'injection doit être pratiquée rapidement et être suivie, pendant 5 à 6 minutes, d'une stase artérielle et veineuse. Les troubles subjectifs ont été négligeables.

Au point de vue clinique, les malades déclarent presque tout de suite qu'ils ressentent une amélioration remarquable avec disparition des crampes et des paresthésies. La pression du brassard, qui au début était très douloureuse, est facilement tolérée. La peau du membre traité est souvent hyperhémique et plus chaude et le thermomètre cutané montre une différence d'un degré ou d'un degré et demi, en comparaison avec le membre non traité.

Au point de vue oscillométrique, ENRIA assure des résultats « saisissants ». Le premier contrôle oscillométrique, pratiqué après environ une heure, montre souvent, mais non toujours, une réduction de l'indice (ou du moins une courbe qui trahit une augmentation du tonus de la paroi.) Après 24 heures, et surtout 48 heures, les résultats sont spectaculaires. Des segments de membres, qui présentaient des oscillations minimales au Pachon, montrent une courbe d'une ampleur remarquable et d'un type presque normal. L'indice oscillométrique augmente de 4 à 6. Notons que de pareilles augmentations s'observent dans les premiers jours sur les segments de membre controlatéral, mais ce fait est de courte durée (4 à 5 jours).

Après deux mois, et même après 6 mois, les examens oscillométriques au tiers supérieur et au tiers inférieur de la jambe donnent des courbes presque normales. L'indice oscillométrique se stabilise à 1, 1,5, au tiers inférieur et à 6, 6,5, au tiers supérieur.

ENRIA ajoute que des recherches artériographiques expérimentales ont été pratiquées sur une vingtaine de chiens, avec un total de 48 artériographies.

Il a étudié l'action du curare sur le chien normal, sur le chien préalablement traité par l'ergotine intra-artérielle ; et ensuite l'action de l'ergotine intra-artérielle sur le chien soumis à l'injection du curare.

« Les chiens traités par le curare, nous dit ENRIA, ont montré une vaso-dilatation intense, surtout dans le

territoire des artérioles et des précapillaires. Chez les chiens ergotinisés le curare a montré la même action vaso-dilatatrice, c'est-à-dire qu'il a complètement inhibé l'effet vaso-constricteur de l'ergotine. Enfin chez les chiens soumis préalablement à l'injection intra-artérielle de curare, l'injection intra-artérielle d'ergotine resta absolument sans effet vaso-constricteur. »

Et ENRIA de conclure : « Ces données expérimentales n'autorisent probablement pas encore à des conclusions définitives. Mais elles paraissent indiquer que le curare est doué d'une action indéniable sur la paroi artérielle ou sur les ganglions autonomes intramuraux. Il s'agirait, en un mot, d'une ganglionectomie chimique ».

En parlant lui aussi de « l'effet qu'on pourrait appeler neuro-végétatif » du curare il admet qu'il se manifeste immédiatement après l'injection de doses minimales, si petites qu'elles ne parviennent pas à influencer les muscles striés.

Des résultats si brillants ne peuvent que surprendre le clinicien trop souvent déçu par la thérapeutique médicale des artérites.

L'expérience valait d'être tentée, et c'est ainsi que le Professeur MÉRIEL décida à son tour l'essai des doses infracurarisantes de d. tubocurarine, dans le traitement de cinq cas d'artérites des membres inférieurs et d'un cas de Maladie de Raynaud.

Bénéficiant de plusieurs mois de recul, nous pouvons maintenant présenter les six observations, concernant des malades traités entre fin 1949 et juin 1950 et que nous avons volontairement revus en septembre 1950, pour vérifier les résultats.

Précisons que les injections de curare ont été pratiquées, ainsi que les contrôles oscillométriques, par F. GALINIER, Interne des Hôpitaux.

La publication des résultats doit, par ailleurs, paraître prochainement, dans une revue médicale.

II. - OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

M. Sarr... (Henri), 50 ans, cultivateur : « artérite présénile évoluant depuis 15 ans (ayant nécessité l'amputation de la cuisse gauche), peu sensible à la thérapeutique médicale ».

Gros fumeur, gros buveur, sans aucun passé pathologique, le malade présente un syndrome de claudication intermittente dès 1935 avec prédominance à la jambe gauche où surviennent bientôt des crampes nocturnes.

Une sympathectomie périfémorale bilatérale est pratiquée en 1942 dès l'apparition d'une escharre du talon gauche : légère amélioration à droite tandis qu'une gangrène sèche s'installe à la jambe gauche.

Le 27 août 1944 : amputation au-dessus du genou du membre inférieur gauche. L'artérite s'accentue progressivement malgré les infiltrations lombaires et les injections intra-artérielles de novocaïne, si bien que le malade devient un « pilier d'hôpital » incapable du moindre travail.

Finalement le malade entre le 14 décembre 1949 dans le service médical du Pr. Mériel. Les signes fonctionnels sont très intenses : la crampe très pénible interrompt la marche au bout de 200 mètres, les algies nocturnes très vives sont cause d'insomnies.

La fémorale est la seule artère pulsatile de la jambe droite qui est en outre refroidie dans sa partie distale, mais ne présente aucun trouble trophique. L'indice oscillométrique est de 1 à la cuisse pour une tension de 10 ; 1/4 au mollet et nul à la cheville (courbe N° 1). L'artériographie (21-12, 1949, Dr Enjalbert) objective « l'oblitération de la fémorale superficielle, depuis son origine jusqu'au canal de Hunter, avec une bonne collatéralité et un rétablissement de la circulation artérielle dans le tronc principal, au-dessous de l'oblitération. » Elle conduit les chirurgiens à poser l'indication d'une sympathectomie lombaire droite puis d'une artériectomie.

Malgré un gros amaigrissement, le bilan viscéral est normal ; il en est de même des constantes biologiques. urée : 0, 44 p. 1.000 - glycémie : 0,63 p. 1.000 - BW négatif ni sucre, ni albumine dans les urines.

Le 14 février, injection de 30 unités de curare dans la fémorale droite suivant la technique que nous décrirons plus loin.

Aucun incident en dehors d'une congestion du visage, à la 2me minute après l'injection et d'une durée de 2 minutes. A la 8me minute le malade ressent une vive chaleur avec sensation d'éclatement dans la jambe. L'indice oscillométrique est :

	Cuisse	*Mollet*	*Cheville*
14 février 50 (15 minutes après curare)	2	1,50	0,25
15 février	1,25	0,50	0,25
16 —	2	1	0,25
18 —	2,50	1,50	0,50
21 —	2,50	0,75	0,50
22 —	2	0,75	0,50

Disparition complète des algies de décubitus dans la nuit du 14 au 15 février. Les crampes ne surviennent pas au cours des petites marches que fait le malade dans le service.

Le 23 février 1950, il quitte le service. Pour se rendre chez des amis, il parcourt à allure normale, sans arrêt, sans crampe, sans douleur, une distance de 1 kilomètre au terme de laquelle il peut gravir 5 étages sans la moindre gêne.

Dès lors, il marche à volonté, dort normalement, si bien que sa courbe de poids remonte.

Le 9 mars 1950, pour consolider l'amélioration, nouvelle injection de 30 unités de curare. Après celle-ci l'indice était de 2 à la cuisse, 0,50 au mollet, 0,25 à la cheville. Le lendemain, l'indice est identique, le malade peut marcher durant 2 km. sans douleur.

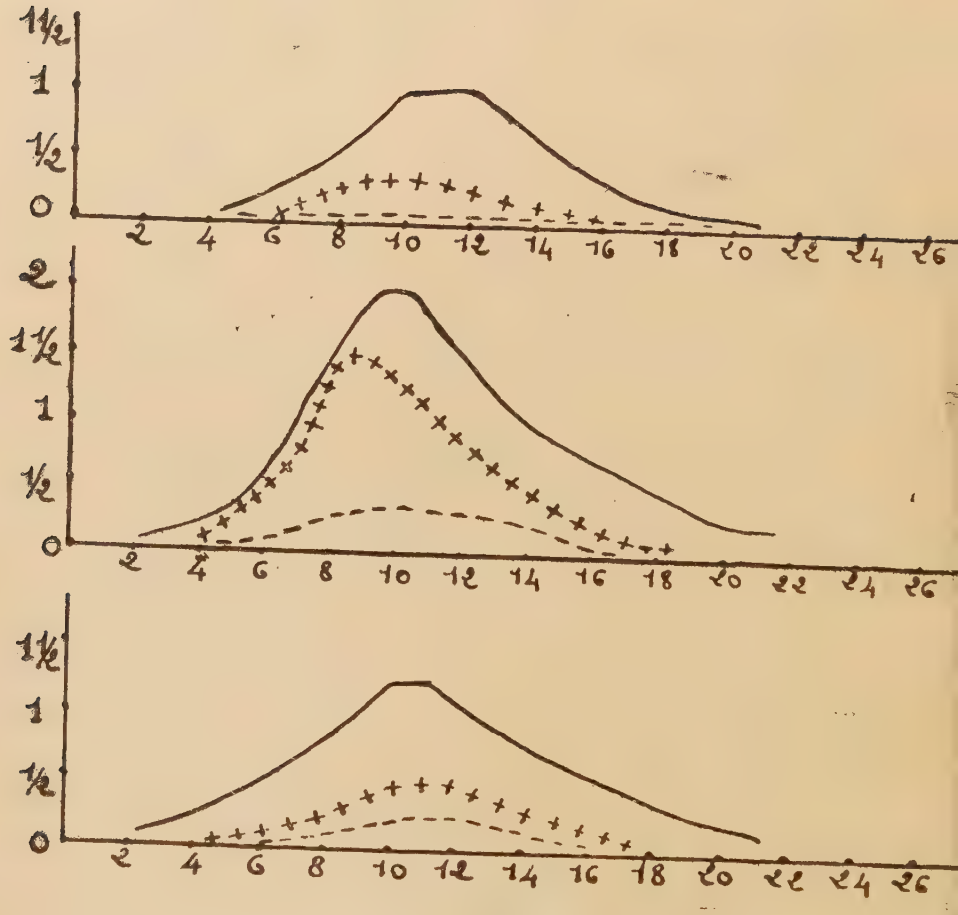
Devant cet heureux résultat, il quitte le service.

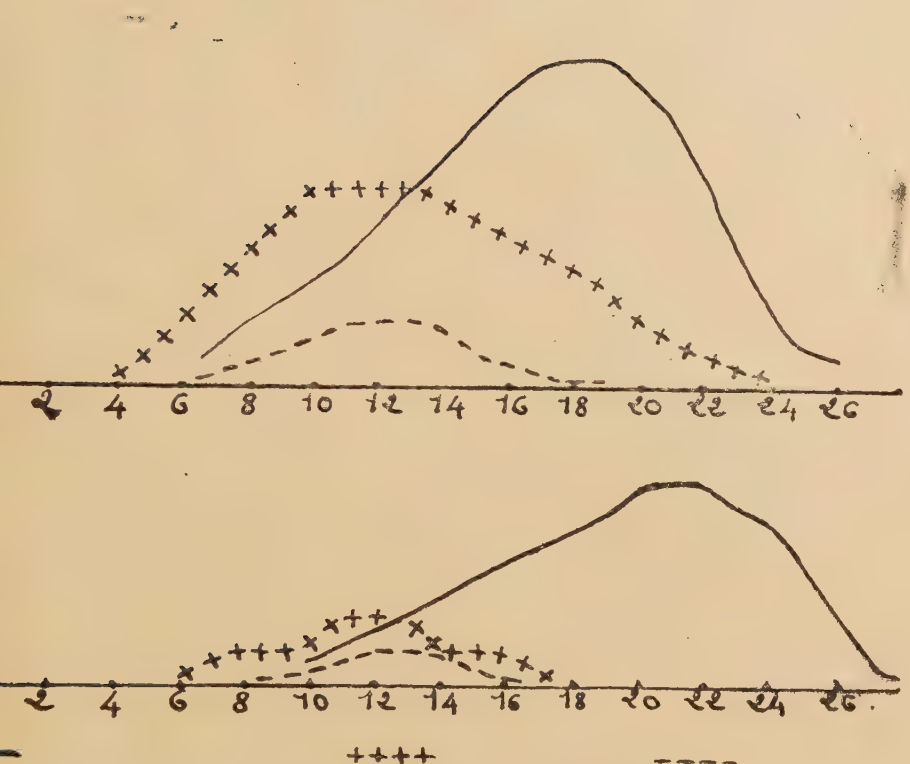
Ainsi, après l'injection de curare, le résultat est excellent :

— suppression absolue des douleurs ;
— apparition des oscillations à la cheville et au mollet ;
— augmentation de l'indice à la cuisse et au mollet.

Le malade est revu à son domicile le 23 septembre 1950. Durant les deux mois et demi après le curare, la guérison a été totale, et il en en profité pour s'adonner aux travaux agricoles, abusant même de son dynamisme, puisque les

Observation n° 1. — SAR... HENRI. — **Oscillométrie M. I. DR**





tiers inférieur ++++ Mollet ---- Cheville

e 1. : 14-2-1950. — Avant curare.

e 2. : — — — Dix minutes après curare : vasodilatation immédiate.

e 3. : 15-2-1950. — Phase vasoconstrictive.

e 4. : 18-2-1950. — Vasodilatation.

e 5. : 23-9-1950. —

premières gênes sont survenues après la fenaison. Il marche aujourd'hui à volonté, mais après 800 à 1.000 mètres, il ressent une douleur pénible dans le pied et le mollet « sans comparaison avec la crampe intolérable d'autrefois ». Tout cela ne l'a pas empêché de participer activement aux moissons et aux vendanges. Depuis deux semaines, il éprouvait parfois quelques douleurs nocturnes, bénignes et passagères.

Localement :

— le pied et la jambe sont chauds (avec légère infiltration et moiteur du pied ;

— la pédieuse est faiblement perçue, il n'y a aucun trouble trophique ;

— l'indice est de 1,50 à la cuisse ; 0,50 au mollet ; 0,25 à la cheville ;

— la courbe oscillométrique est devenue plus étendue.

En résumé : Artérite présénile très améliorée par deux injections de curare. Plus de six mois après le traitement, cette amélioration persiste presque aussi importante, si bien que pour la première fois depuis des années, le malade a pu reprendre ses travaux agricoles.

OBSERVATION N° 2

M. Dar... (Jean), veilleur de nuit, 54 ans.

« Artérite présénile des membres inférieurs à prédominance gauche évoluant depuis 1948. »

Le malade consulte le 10 juin 1950 pour une claudication intermittente de la jambe gauche, datant de 2 ans et s'aggravant progressivement. La crampe survient tous les 100 à 200 mètres, imposant chaque fois 15 à 20 minutes de repos. (Elle apparaît même à bicyclette, en interdisant l'emploi depuis plusieurs mois). De violentes douleurs nocturnes survenant dans cette jambe obligent le malade à se lever plusieurs fois.

A l'examen, la jambe droite, dont il ne se plaint pas, est normale. A gauche, seule la fémorale est légèrement pulsatile. L'indice oscillométrique est :

— à droite de 2 à la cuisse ; 1,50 au mollet ; 0 à la cheville ;

— à gauche de 1 à la cuisse ; 0 ou mollet et à la cheville.

Il n'y a pas de trouble trophique.

Cette artérite s'inscrit dans un tableau d'artérite diffuse : ce malade éthylique et gros fumeur a eu, en 1938 et 1949, deux hémiplégies ayant régressé en un mois. L'examen neurologique est d'ailleurs négatif. Depuis 10 mois néanmoins(au moment de l'aggravation de l'artérite), les érections du malade sont supprimées, en rapport peut-être avec une thrombose du carrefour aortique.

L'examen cardiovasculaire est sensiblement normal (T. A. : 13-6). Rien au F. O. (T. A. R. : 30). Le bilan biologique est tout aussi satisfaisant :

— ni sucre ni albumine dans les urines ;

— glycémie : 0,90 p. 1.000 - BW. négatif.

Le 12-6-50, la pratique d'une infiltration lombaire gauche, ayant amené pendant 48 heures une amélioration des algies nocturnes et retardé l'apparition de la crampe à 400 mètres, met en valeur la part du spasme dans cette artérite.

C'est pourquoi, le 19 juin 1950, on pratique l'injection de 30 unités d'*intocostrin T* dans la fémorale gauche, sans aucun incident pendant et après l'injection.

Dix minutes après l'injection, l'indice est de 0,50 à la cuisse. Il en est de même à la 30^{me} minute.

Le 20 juin : indice : 0,25. Disparition totale des algies nocturnes. Le malade a pu effectuer 500 mètres sans douleur, mais a peur de forcer.

Le 24 juin : indice 0,50,

Le 27 juin : indice 0,75. Le malade marche, un kilomètre sans crampes, et effectue une promenade de 30 *km.* à bicyclette sans aucune gêne.

Le 10 juillet : Le malade marche à volonté, sans douleur, fait du vélo, ne souffre plus la nuit. Par contre l'indice oscillométrique ne s'élève pas.

Le malade est revu le 10 septembre 1950.

Durant les 2 mois ayant suivi le curare, la guérison est absolue (seules les érections restent supprimées). Depuis le début septembre, le malade devenu « exigeant » s'arrête parfois dans une promenade, éprouvant une certaine « gêne » dans le mollet, et craignant surtout le retour des crampes. Les algies nocturnes n'ont pas réapparu. Il a pu vendanger le 7 septembre sans la moindre fatigue.

L'indice oscillométrique à la jambe gauche est de 1 à la cuisse, nul au mollet et à la cheville.

Il propose et réclame une nouvelle injection, pratiquée sans incident le 14-10-1950. Dès le lendemain, il se trouve aussi alerte qu'autrefois. Depuis, il marche normalement et sans contrainte, aussi bien qu'après la première piqure.

L'indice à la cuisse était de 0,50, 30 minutes après le curare, 0,25 le 15 septembre, 1,25 le 19 septembre.

En résumé : Bien que devenue plus étalée, la courbe oscillométrique a peu bénéficié du curare (l'indice est de 1,25 le 19 septembre, contre 1 le 10 juin 1950). Par contre l'amélioration clinique est extrême. En effet, avant la 2me injection, le malade marche normalement quoiqu'il en dise. (A titre indicatif le sujet, pour gagner le Service de l'Hôtel-Dieu, a parcouru sans aucun arrêt 3 km. à bicyclette, suivis de l'ascension de 2 étages). L'indication de celle-ci est discutable, elle n'a été portée que pour satisfaire l'état de besoin du malade dans la crainte qu'une réaction psychosomatique ne vienne perturber les résultats obtenus.

OBSERVATION N° 3

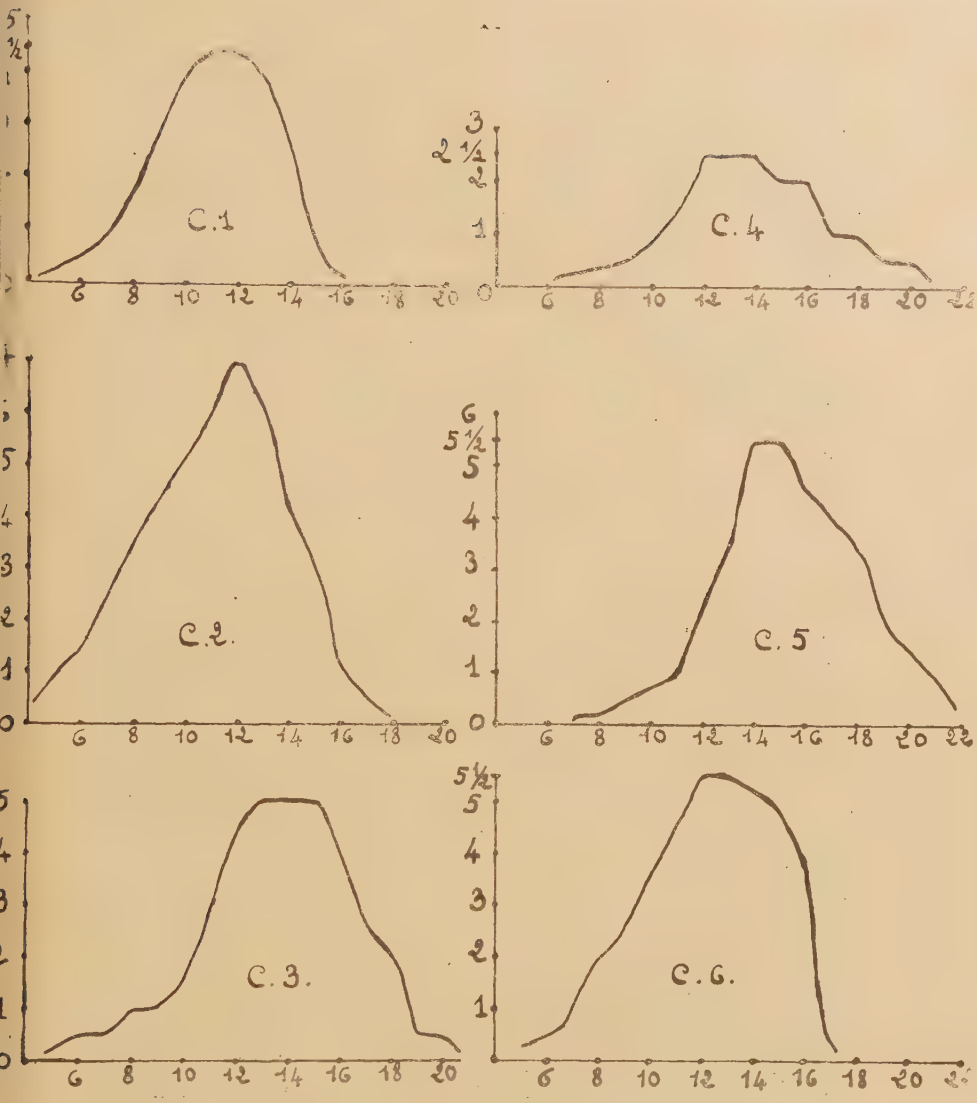
Mme Ris... (Marie), 41 ans, cultivatrice.

« Maladie de Raynaud, évoluant depuis 1948, non guérie par une sympathectomie péri-humérale bilatérale, et les vaso-dilatateurs habituels » (malade du Pr. Riser).

Chez cette malade indemne de tout passé pathologique, sans aucune hérédité morbide, l'affection débute en 1948, aux phalangettes gauches, par des crises d'ischémie et d'asphyxie, ne survenant d'abord que par temps froid. Rapidement, les deux mains sont atteintes et les crises deviennent très fréquentes (plusieurs dans la même journée).

En fin 1948, les troubles trophiques s'étendent aux deux mains (phyctènes et nécroses du bout des doigts). L'échec de la thérapeutique médicale conduit à une sympathectomie périhumérale D et G le 7 mars 1949. Après une amélioration de 5 mois, reprise des crises vasomotrices, devenant vite subintrantes, si bien que la malade entre dans le Service le 21 mars 1950.

Observ. n° 3 — RIS.... MARIE — **Oscillometrie : Bras gauche**



. — 6 avril 1950. — Avant curare.

. — — — Dix minutes après injection de 30 U. d'Intocostrin T. : Vasodilatation.

. — — — Cinq heures après l'injection : début de la phase vasoconstrictive.

. — 7 avril 1950. — Vingt-quatre heures après l'injection : phase vasoconstrictive.

. — 8 avril 1950. — La vasoconstriction a cessé.

. — 19 septembre 1950. —

Pseudo-œdémateuses sur leur face dorsale, les deux mains sont très déformées, épaissies, avec les doigts boudinés. Bleuâtres entre les accès elles deviennent, durant la crise vasomotrice, légèrement rosées sur un fond cyanotique, avec quelques plages parcheminées. Des phlyctènes siègent aux extrémités des quatrième, troisième, deuxième doigts de la main gauche dont les ongles sont épaissis et striés.

Les membres inférieurs, et le visage sont normaux.

Ce syndrome vasomoteur reste isolé car l'examen clinique ne décèle aucune anomalie cardiaque (T. A. : 14,5-9,5) pleuropulmonaire, génitale, endocrinienne ou osseuse (pas de côte cervicale).

Les examens biologiques sont également satisfaisants :

— ni sucre, ni albumine dans les urines ;

— urée, 0,27. BW. négatif.

L'étude oscillométrique a été pratiquée au niveau des deux humérales, les bras allongés le long du thorax. Du côté gauche (le premier atteint, où les troubles trophiques sont les plus accentués) la courbe est plus tassée et moins élevée qu'à droite. L'indice est de 7 à droite contre 4,5 à gauche.

Le 31 mars 1950, on injecte 20 unités d'Intocostrin T dans l'humérale droite, au pli du coude, après dénudation et sans incident. Dès la dixième minute après la piqure, l'avant-bras et la main droite sont plus chauds que du côté opposé. L'indice monte aussitôt à 8, retombe à 2 au bout de 2 heures.

Le 1er avril : avant-bras et main droite chauds et indolores ; indice 7,75.

Le 3 avril : persistance de l'amélioration fonctionnelle et de l'hyperhémie. Indice : 7,5.

Le 5 avril : le membre supérieur droit est sensiblement plus chaud que le gauche. Les extrémités des doigts sont recolorées. La recoloration des téguments après pression est plus rapide qu'à gauche. Pas de douleurs (par contre, douleurs spontanées vives aux quatrième et deuxième doigts gauches). Indice : 6.

Le 6 avril : injection de 20 unités dans l'humérale gauche suivant la même méthode. Les réactions sont identiques aux précédentes (cliniquement et oscillométriquement).

Le 7 avril : suppression des douleurs digitales. — Indice : 2,5.

Le 8 avril : indice : 5,5. La malade quitte le Service.

Au total, après traitement : les douleurs ont entièrement disparu. Les extrémités sont restées chaudes. Les téguments se recolorent plus rapidement après l'épreuve de la pression.

La malade est revue le 19 septembre 1950. Après son départ du Service, l'amélioration a été rapide. En quelques semaines, les phlyctènes des phalangettes de la main gauche ont disparu. Aucune crise vasomotrice n'est survenue, si bien que la malade a pu reprendre son travail abandonné depuis plusieurs mois.

Les téguments des mains sont sensiblement normaux, néanmoins une petite escharre noirâtre de la grosseur d'une lentille est apparue, sans douleur, à la pulpe du cinquième doigt droit.

L'indice oscillométrique est de 4 à droite (?) et 5,5 à gauche (son appréciation est rendue délicate vu les grandes variations oscillométriques au cours d'un même examen).

En résumé : Cinq mois et demi après le traitement : L'amélioration fonctionnelle est extrême : suppression des douleurs. Les troubles trophiques ont pratiquement disparu.

OBSERVATION N° 4

M^lle^ X... (Louisette), 22 ans. Sans profession.

« Artérite juvénile de la jambe gauche, aggravée au cours d'une grossesse, rebelle à toute thérapeutique. »

Aucun antécédent jusqu'en février 1945, où, à la suite d'une appendicectomie, survient au membre inférieur gauche (M. I. G.) une phlébite avec gros élément artériel (troubles vasomoteurs à type de brûlure, localisés, suivis de l'apparition, in loco, de placards de cyanose). Guérison clinique par immobilisation, pénicillinothérapie, et infiltration lombaire.

En mars 1949, au sixième mois de la première grossesse, normale par ailleurs, surviennent des crises spontanées vasomotrices dans le M. I. G. à type de Raynaud,

avec des phases d'ischémie et de cyanose, suivies de crampes dans les orteils et les pieds. Rapidement les douleurs deviennent continues, vives, avec des paroxysmes atroces (spontanés ou provoqués par toute tentative de station debout) s'accompagnant d'une erythrocyanose au-dessous du genou gauche. A l'artériographie du M. I. G., les artères sont grêles dans leur ensemble, sans image de trombose, avec des rétrécissements réguliers sur la fémorale superficielle. A la phlébographie, les veines sont assez bien injectées, sauf celles de la loge jambière postérieure qui présentent quelques petites irrégularités. Si bien que l'on peut penser à la possibilité d'une phlébite profonde ou de séquelles, avec vasoconstriction artérielle secondaire.

L'échec de la thérapeutique médicale et sympathique est complet. La malade achève sa grossesse confinée au lit. L'accouchement, normal, n'amène aucune amélioration.

La malade est hospitalisée dans le Service fin octobre 1949.

Les troubles vasculaires du M. I. G. sont très intenses : impotence totale avec équinisme, jambe froide jusqu'à la cuisse, atrophiée, avec hyperœdème malléolaire et quelques placards d'érythrocyanose. Douleurs vives calmées uniquement par l'élévation du membre à 30° au-dessus du lit, sur attelle de Braün. La jambe droite est saine.

Ce sont les seules manifestations morbides présentées par la malade.

Le laboratoire n'apporte aucun renseignement précieux :

— Urines : ni sucre, ni albumine ;

— Sang : urée : 0,21 p. 1.000 ;

— Glycémie : 0,95 p. 1.000. BW. négatif.

L'indice oscillométrique est, le 7-11-1949 :

au M. I. D. : 4 à la cuisse et au mollet, 2 à la cheville ;

au M. I. G. : 2,5 à la cuisse, 1 au mollet, 0 à la cheville (courbe aplatie et peu étalée).

La novocaïne, en infiltrations lombaire et intraartérielle, ne soulageant guère la malade, injection, le 8 novembre, de 30 unités d'Intocostrin T dans la fémorale gauche. Simples troubles diplopiques, 2 minutes après l'injection et durant 8 minutes.

Dès la 10^{me} minute, l'hyperhémie est manifeste au pied et s'accompagne bientôt d'une sensation d'éclatement dans

le membre, tandis que la chaleur locale remonte peu à peu jusqu'à la cuisse. L'indice pris à la cuisse est de :

1,5 à la 10me minute, 2,5 à la 25me minute et à la 30me minute.

Le 10 novembre : diminution des douleurs, élévation de l'indice à 3,5.

Le 12 novembre : l'indice se maintient à 2,5, ainsi que les 14 et 17 novembre. Il est à 3 le 23 novembre.

Deuxième curarisation le 23-11-1949.

Aucun incident. La réaction hyperhémique est plus tardive. Les 24 et 25 novembre le M. I. G. est plus chaud et pratiquement indolore. L'indice est de 3 à la cuisse et au mollet.

Cette amélioration dure dix jours, et les douleurs reprennent au début décembre, vite très intenses, imposant à nouveau l'emploi de l'attelle de Braün, qu'avait fait supprimer le deuxième curare. Seule persiste une légère amélioration thermique.

Lorsque la malade quitte le service au début janvier 1950 : le « profil » oscillométrique s'est légèrement amélioré en étendue et en hauteur. L'indice est de 3 à la cuisse, au lieu de 2,5 au départ et 3 au mollet, au lieu de 1. Par contre les douleurs n'ont cessé que du 15 novembre au 1er décembre. Elles n'ont jamais atteint depuis leur intensité première.

La malade est revue le 19 septembre 1950 à l'hôpital de Saint-Gaudens où elle est en traitement pour métrorragies fonctionnelles. Depuis sa curarisation, elle n'a pu se lever, mais ses douleurs sont nettement plus supportables et elle a pu abandonner l'attelle de Braün.

Si son état général est meilleur, l'état du M. I. G. est précaire. Blafard, avec quelques plaques de cyanose, il est nettement atrophié et hypothermique par rapport au côté opposé. Le pied, très refroidi, est incapable de tout mouvement volontaire de grande amplitude. L'indice se situe entre 1,75 et 2 au niveau de la cuisse.

En résumé : Cette phlébartérite juvénile, traitée par deux injections de curare, n'a bien réagi que durant les 15 premiers jours. Par la suite elle a continué à évoluer et le seul gain obtenu a été d'ordre subjectif : la diminution des douleurs...

OBSERVATION N° 5

M. F... (Auguste), 63 ans, retraité S.N.C.F.

« Artérite sénile des membres inférieurs à prédominance droite, dans le cadre d'une polyartérite segmentaire ».

C'est en 1939 que le malade est devenu un angineux d'effort, avec une crise typique avec irradiation cubitale, bilatérale, de la douleur, mais à prédominance droite. De 1939 à 1946, avec le secours de la trinitrine, il n'a eu que deux ou trois crises d'angor d'effort.

En septembre 1946 survient, au repos, une douleur rétrosternale très vive, non irradiée, mal calmée par la trinitrine et de durée assez longue. Depuis, le malade a notablement réduit son activité.

En 1940, il se révèle comme un artéritique cérébral avec la survenue d'une hémiparésie de la face et de la jambe gauche, rétrocédant en quelques jours avec une cure d'acécoline.

Il est devenu aujourd'hui un artéritique des membres inférieurs. Si, en août 1949 il a pu effectuer normalement l'ouverture de la chasse, il éprouve la première crampe en septembre, dans le mollet droit, après une marche de 10 km. Rapidement la crampe survient plus précocement. Elle apparaît au bout de 1.500 mètres en novembre. En décembre (quand nous le vîmes pour la première fois) après un premier arrêt au bout de 100 mètres, suivi d'une halte de 10 minutes, la crampe survient tous les 300 mètres, imposant chaque fois une halte de 10 minutes.

A l'examen, malgré l'absence de trouble trophique, seules les deux fémorales sont pulsatiles. Il n'y a pas d'oscillations au niveau des chevilles.

A la jambe droite, l'indice est de 1 au mollet et nul à la cheville. L'examen clinique est par ailleurs négatif, mais l'électrocardiogramme et le vectocardiogramme, décèlent des séquelles évidentes d'infarctus inférieur.

L'exploration biologique est normale.

Urée : 0,42 p. 1.000 ; cholestérol 1 gr. 95 p. 1.000 ; glycémie : 1 gr. 12 p. 1.000.

BW. négatif ; ni sucre ni albumine dans les urines.

Les lésions cardiaques étant certainement cicatricielles, on pratique, le 12 janvier 1950, une injection de

30 unités d'Intocostrin T dans la fémorale droite sans incident. Aucune sensation après l'injection, mais l'indice, étudié toutes les 15 minutes à partir de la dixième minute après la piqure, passe successivement à 2, 2,50, 2,75.

Le 13 janvier : le malade parcourt 1.500 mètres sans arrêt, malgré l'apparition d'une douleur dans le mollet droit, au bout de 500 mètres. L'indice est (toujours à la cuisse) de 2, mais la courbe est déjà plus tassée.

Le 16 janvier : marche très difficile, indice : 0,25. Le 23 janvier, l'indice est de 0,50, tandis que le malade n'accuse que très peu d'amélioration par rapport à l'état antérieur.

Au total, le résultat est mauvais, et, durant les deux mois suivant le curare, la marche est presque aussi pénible qu'auparavant.

Mais après le deuxième mois, sans le secours d'une médication quelconque, la marche devient progressivement plus facile et, de jour en jour, les progrès sont manifestes. Dès le troisième mois, le malade se considère guéri et ne revient pas à la consultation.

Nous le revoyons fin septembre 1950. Depuis avril, le malade fait du vélo à volonté, marche normalement, sans difficulté. Mais au bout de 150 mètres, il est arrêté quelques instants par une légère gêne dans le mollet droit, seul vestige du passé. Puis après cette « ratée » il poursuit sa marche sans arrêt, sans douleur, des kilomètres durant. L'indice oscillométrique étant à droite de 1,25 à la cuisse, 0,50 au mollet, 0,25 à la cheville.

En résumé : Très grosse amélioration fonctionnelle survenue deux mois après le traitement, persistant intégralement huit mois après, et s'accompagnant d'une légère augmentation de l'indice oscillométrique.

OBSERVATION N° 6

M^me^ Rou... (Joséphine), 68 ans, ménagère.

« Artérite sénile des membres inférieurs à prédominance gauche ».

Claudication intermittente depuis novembre 1949, bien que la malade « traînait la jambe » gauche depuis quelques temps. La crampe du mollet survient tous les 200

mètres et impose plusieurs minutes de repos. La malade ne présente aucune algie nocturne, et ne souffre pas de sa jambe droite.

En dehors d'une typhoïde non compliquée en 1915 elle ne présente aucun passé pathologique.

A l'examen, aucun trouble trophique. Les pédieuses ne battent pas mais on sent les deux fémorales.

Il n'existe aucune oscillation aux deux chevilles et au mollet gauche. L'indice à la cuisse est de deux à gauche et 2,50 à droite. Le bilan général de la malade est satisfaisant, en dehors d'une banale sclérose artérielle. Il en est de même au point de vue biologique :

Culot urinaire : normal, ni sucre ni albumine dans les urines.

Urée : 0,40 p. 1.000 ; glycémie : 0,90 p. 1.000 ; BW. : négatif.

Le 3 juin 1950 : injection de 30 unités de curare dans la fémorale gauche, sans incident. Les jours suivants, si l'indice oscillométrique n'est pas amélioré à la cheville et au mollet, il passe par contre à 3 à la cuisse. Néanmoins aucune amélioration clinique immédiate n'étant survenue, la malade quitte peu après le service.

La malade n'est revue que le 19 septembre 1950, soit trois mois et demi après le curare.

Durant le premier mois après l'injection, la crampe survient toujours tous les 200 mètres mais moins intense qu'avant.

Le deuxième mois, l'amélioration se fait sentir. Une gêne mal définissable l'arrête encore tous les 200 mètres, de crainte que « la vraie crampe ne reprenne ».

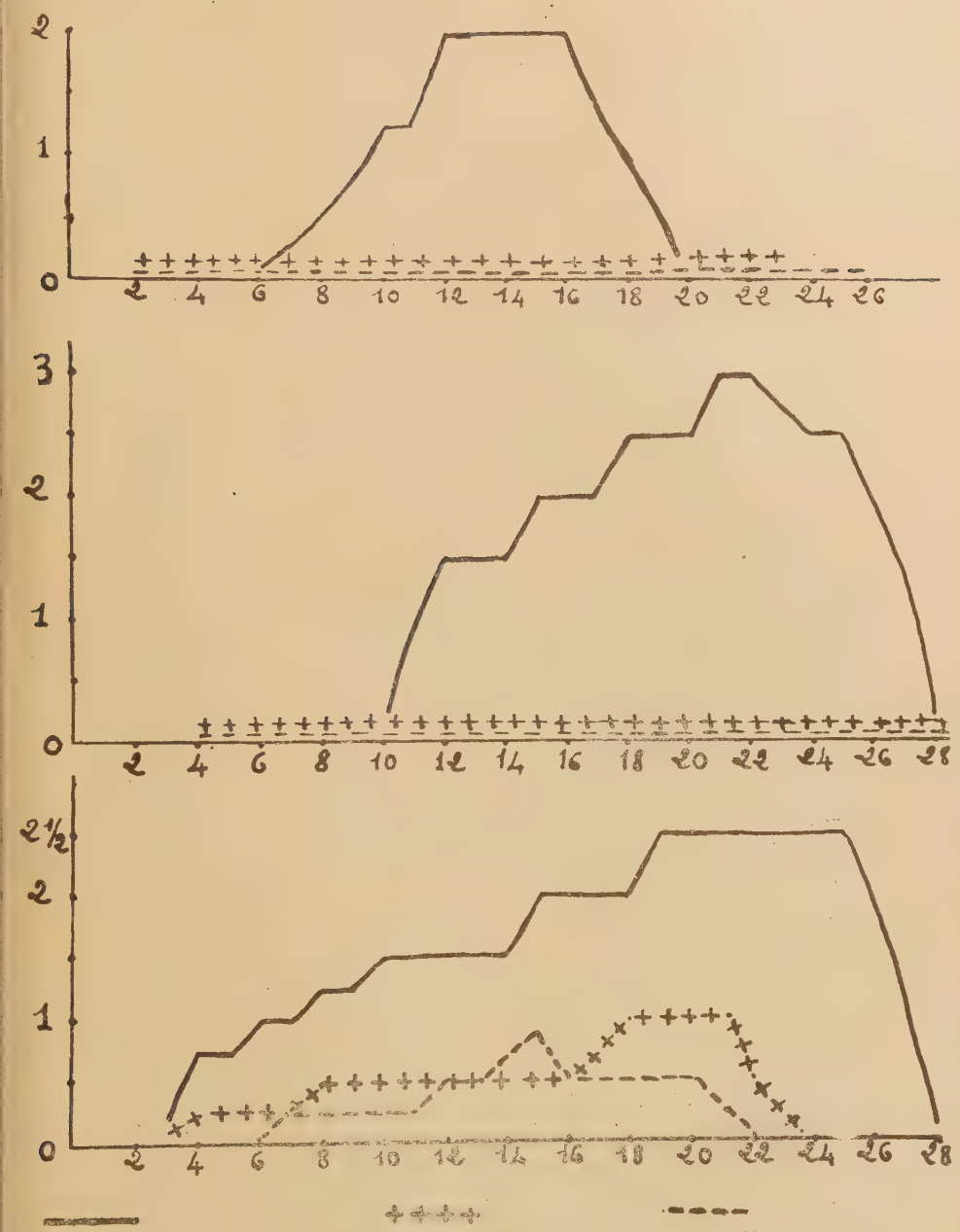
Le troisième mois, elle parcourt à petits pas plus de 1.500 mètres sans crampe, sans le moindre arrêt, et sans douleur.

L'indice est alors au membre inférieur gauche de 2,50 à la cuisse, 1 au mollet, 0,75 à la cheville.

La courbe est considérablement élargie.

En résumé : l'amélioration clinique importante survenue plus d'un mois après le traitement, persiste encore après deux mois et s'accompagne d'un meilleur « profil » oscillométrique.

bserv. n° 6. — ROU... Joséphine. — **Oscillométrie M. I. Gauche**



issu tiers inférieur — Mollet — Cheville

ourbe 1. : 1er Juin 1950. — Avant curare.
ourbe 2. : 5 — — 48 heures aprés curare.
urbe 3. : 19 Septembre

III. - COMMENTAIRE DES RESULTATS

Le dépouillement de ces six observations nous permet de présenter les premiers résultats qui s'établissent ainsi :

— 1 échec presque total (phlébo-artérite)

— 5 résultats bons (4 artérites et 1 Raynaud).

Parmi ceux-ci l'amélioration fonctionnelle et générale s'est déclarée le plus souvent aussitôt après le traitement et se poursuit avec un recul de 6 mois (obs. 1), 5 mois et demi (obs. 3) et 3 mois (obs. 2). Dans deux cas elle n'est apparue qu'après 2 mois de latence (obs. 5 et 6) et se prolonge néanmoins au 8e mois (obs. 5) et au 3e mois (obs. 6).

Durant l'injection de d. tubocurarine, où à son décours, nous relevons certaines manifestations au niveau du membre traité : une sensation de chaleur (qui peut aller jusqu'à celle de brûlure et même d'éclatement) accompagnée d'érythème et d'élévation thermique cutanée plus ou moins accusés et qui remontent jusqu'à la limite du garrot.

A côté de ces signes vasomoteurs locaux, quelques signes généraux ont été mentionnés et se réduisent à de la congestion du visage (obs. 1), à un minime degré de diplosie passagère (obs. 4) qui est discutable la malade (le premier cas de la série) ayant pu être impressionnée et influencée par le questionnaire répété des assistants. Cette même malade (n° 4) fit également une petite réaction fébrile avec vomissements.

A aucun moment il ne fut constaté de parésie des muscles du membre dont la motilité et la sensibilité furent intégralement conservées.

Au point de vue oscillométrique, il ressort qu'il n'existe pas obligatoirement parallélisme entre l'élévation de l'indice et l'amélioration fonctionnelle. D'une

manière générale, durant les premières heures et parfois durant les jours suivant immédiatement l'injection de curare, on note une diminution de l'indice et de l'étendue de la courbe, bien que parfois le résultat soit spectaculaire au point de vue fonctionnel. En aucun cas, contrairement aux constatations d'ENRIA, l'élévation de l'indice n'a été marquée, le gain maximum avant été de 1,50 à 1,75.

Quant à l'observation n° 4, au résultat fugace, à peu près négativé au 10e jour, nous avons suivi la complexité des symptômes. La phlébographie est venue confirmer une participation veineuse, que l'œdème et la position du membre inférieur gauche laissaient prévoir. Ainsi, d'ailleurs, que l'antécédent phlébitique, réalisant peut être l'épine irritative initiale.

En outre, des troubles nerveux locaux à type de névrite, l'aspect tégumentaire du pied dans une symptomatologie causalgique, avec aussi un certain état mental (bien explicable par de graves revers sentimentaux et familiaux) laissent présumer quelque dérèglement psychomatique chez cette malade difficile. Que peut-on exiger alors d'une thérapeutique vasomotrice, plus spécialement artérielle...?

Avant d'essayer de préciser le mode d'action du curare décrivons la TECHNIQUE suivant laquelle on l'injecte aux malades.

IV. - TECHNIQUE OPERATOIRE

Les malades ont subi un examen complet, en particulier du point de vue cardio-vasculaire. L'infiltration lombaire ou l'injection intra-artérielle de novocaïne, pratiquée dans les jours précédant l'administration du curare, permet de préciser la part du spasme dans l'artérite et de présumer, dans une certaine mesure, des effets de cette thérapeutique.

Il est sage d'avoir à sa disposition une bouteille d'oxygène, avec un masque de NICLOUX, ainsi que des analeptiques cardiaques, bien qu'aucun incident, en justifiant l'emploi, ne soit survenu au cours de l'expérimentation.

La propriété neuro-végétative des curarisants de synthèse variant d'une marque à l'autre, il a été utilisé dans tous les cas, une solution aqueuse de chlorhydrate de d. tubocurarine, sous forme d'Intocostrin-T. Nous avons eu recours, lors de chaque injection, à 30 unités dans les artérites des membres inférieurs, à 20 unités dans la maladie de RAYNAUD (se localisant aux membres supérieurs).

(Signalons, à titre de comparaison, que KERN emploie, en anesthésiologie chirurgicale, des doses moyennes de 15 mg. de d. tubocurarine, soit 100 unités en intra-veineuse ; les doses d'entretien, chaque 30 à 45 minutes, sont de 20 à 50 unités. Et les doses totales ont pu atteindre 380 unités sans intolérance).

Si parfois une seule injection est suffisante, une deuxième est, dans certains cas, nécessaire six à huit jours après la première. Voici la technique de l'injection au niveau des membres inférieurs :

Après avoir placé un oreiller sous la hanche homologue, fixer le brassard du PACHON au tiers moyen de la cuisse et glisser à la racine du membre un garrot de caoutchouc. L'artère fémorale ponctionnée à la base du triangle de Scarpa, injecter très rapidement les 30 unités. Dès la fin de l'injection un aide gonfle le brassard du PACHON, jusqu'à trois centimètres au-dessus de la pression maxima du malade. L'aiguille retirée, mettre à la racine du membre le garrot de sûreté (artériel et veineux) et surveiller le malade (respiration, pouls, tension artérielle humérale, et mouvements oculaires). Sept minutes après l'injection, dégonfler le PACHON, ôter le garrot, mais, 2 à 3 secondes après, regonfler le PACHON, que l'on enlèvera définitivement à la dixième minute.

Ainsi que nous l'avons détaillé au cours des 10 injections pratiquées, il n'a été observé aucun incident sérieux. Le caractère inoffensif de cette technique tient à deux facteurs. En effet les doses de curare sont minimes, et sont utilisées presque en dehors de la circulation générale, restant longtemps, grâce au garrot, « hors circuit » dans les artères du membre malade.

V. - LES TRAVAUX D'ENRIA DEPUIS 1948

G. Enria a eu l'extrême obligeance, ce dont nous le remercions vivement ici, de nous faire parvenir à l'instant la publication de ses derniers travaux cliniques et expérimentaux. (17-18)

I. — Résultats cliniques :

Depuis février 1948 il a été traité, de façon ambulatoire, à la clinique chirurgicale de Turin, plus de 60 cas d'artériopathies périphériques par la curarothérapie endo-artérielle. (18).

La technique d'application est restée la même. L'injection intra-artérielle, de 30 à 40 unités de d. tubocurarine au membre inférieur, et de 15 à 20 unités au membre supérieur, est absolument indolore. De façon inconstante le patient ressent une plus ou moins intense et diffuse sensation de chaleur le long du membre, parfois une éruption transitoire à caractère urticarien. A peu près constamment le curare a une action myolytique sur la musculature du membre traité, ce qui se traduit par une sensation de lourdeur qui empêche de soulever le membre au-dessus du plan du lit. Cette action se dissipe après 10 à 15 minutes (elle n'a pas été notée au cours de nos injections). Une action générale du curare a été rarement constatée : léger ptosis palpé-

bral transitoire, plus rarement certains troubles intestinaux (météorisme principalement).

Quant à la statistique elle porte sur :

1° 30 cas d'artériopathies juvéniles (Maladie de Buerger, thromboangéite)

a) 16 succès thérapeutiques avec disparition presque complète de la symptomatologie, augmentation importante de la température cutanée, de la courbe et de l'indice oscillométriques, et dans 10 cas réapparition du pouls à la pédieuse ou à la radiale. Le recul est de deux ans à un mois et demi.

b) 10 résultats moins favorables : l'amélioration a toujours été durable (14 mois en ce moment) mais il n'y a pas eu disparition complète de la symptomatologie surtout des douleurs à caractère névalgique (névrite ischémique) et des lésions trophiques résultant d'une participation veineuse. La répétition du traitement n'a pas été plus heureuse (cela dépendant sans doute de l'impossibilité anatomique de constitution ou d'augmentation de la circulation collatérale de suppléance).

c) 4 échecs enfin.

2° artériopathies oblitérantes séniles : 25 cas.

a) dans 10 cas : effet optimum.
(2 cas traités après ganglionectomie lombaire insuffisante). 16 mois à 2 mois de recul.

b) Dans 11 cas : résultat plus discret avec diminution des signes subjectifs, augmentation de la température cutanée, mais l'intensité et la durée d'action sont moins importantes.

Les signes objectifs ne sont pas toujours correspondants à l'amélioration subjective. De plus, fréquemment, l'amélioration subjective et objective a été nettement plus tardive que dans les cas juvéniles. Et selon ENRIA, ce fait, surtout dans les cas ou ne se manifeste

pas l'augmentation de l'indice oscillométrique, tend à démontrer que l'action du produit s'explique de préférence sur les artérioles et les précapillaires.

Dans deux cas avec gangrène haute le traitement curarique pré-opératoire a permis de réduire notablement la limite initialement prévue pour l'amputation.

c) dans 4 cas : résultats nuls.

3° Maladie de Raynaud : 6 cas.

a) Dans 1 cas : résultat optimum, persistant dix mois après le traitement curarique, qui a été pratiqué un an et demi après une ramisection pré-ganglionnaire, bilatérale, insuffisante.

b) Dans 2 cas : résultats discrets et transitoires : amélioration fonctionnelle thermique et oscillométrique, durant 2 mois après la première injection. Pas de résultats satisfaisants avec la répétition des injections.

c) Dans 3 cas : résultat nul.

4° Syndrome de vaso-dilatation : 2 cas.

Deux seules injections endo-artérielles ont amené la rémission complète des douleurs, de l'œdème, de la coloration cutanée, la diminution de l'indice oscillométrique et la normalisation de la courbe oscillométrique et de la température cutanée. Recul : 16 et 18 mois.

II. — Résultats expérimentaux.

Enria et ses collaborateurs ont étudié expérimentalement, et contrôlé par l'artériographie, l'action vaso-motrice du curare intra-artériel. Employant tout d'abord l'ergotoxine comme vaso-constricteur, nous savons qu'ils ont montré, chez le chien, l'action vaso-dilatatrice et antispasmodique du curare. Par la suite ils ont pu démontrer l'action du curare sur le développement de la circulation collatérale, après la ligature et la sclérose de l'artère fémorale superficielle ou commune. Ils ont mis en évidence par de belles artériographies que « dans

la plupart des cas la rapidité de développement de la circulation collatérale est nettement supérieure, chez l'animal traité par la curarothérapie intra-artérielle, que chez celui traité par l'artériectomie. » (18)

Ils constatent aussi qu'il n'y a pas en général d'amélioration circulatoire avec la répétition périodique des injections ; et qu'il y a intérêt à pratiquer l'injection au-dessus de la zone d'oblitération, de façon à favoriser la diffusion du produit dans le territoire artériel et artériolaire, indispensable pour la suppléance.

III. — Constatations d'Enria.

D'après leurs observations cliniques et leurs recherches expérimentales, Enria et ses collaborateurs affirment que le curare doit être considéré comme un des plus puissants vaso-dilatateurs introduits en thérapeutique.

La d. tubocurarine favorise l'augmentation du nombre et du calibre des petits vaisseaux qui remplacent le segment artériel obstrué et elle a une action élective et évidente sur l'irrigation artérielle et surtout artériolaire du territoire dépendant de l'artère traitée. Et la précocité et l'importance de l'amélioration de l'indice et de la courbe oscillométriques, sont naturellement fonction du nombre et du calibre des rameaux collatéraux, qui contribuent à la réhabitation du tronc principal, en aval de l'oblitération.

La vaso-dilatation prédomine sur les artères de moyens et de petits calibres : car ces vaisseaux sont les plus sensibles aux stimuli vaso-moteurs, et ce sont eux qui, dans les artériopathies, sont le plus souvent en état de spasme (17).

Non douloureux en intra-artérielle le curare injecté autour de l'artère déclanche une sensation constrictive le long du trajet de l'artère traitée.

L'efficacité thérapeutique sur les lésions trophiques est fonction de leur gravité et de leur chronicité, de l'état des parois des petits vaisseaux artériolaires terminaux, et de l'état de la circulation veineuse locale.

Dans la Maladie de Raynaud le pourcentage d'insuccès et de résultats moins satisfaisants, serait la confirmation de l'hypothèse que la lésion primitive n'est pas dans la paroi artérielle, et que, d'autre part, la technique a une action essentielle et directe sur la paroi artérielle, ou sur un de ses composants.

Reprenant, de façon plus générale, les diverses recherches concernant le curare, nous allons maintenant essayer d'étudier le mode d'action de la drogue.

VI. — ESSAI SUR LE MODE D'ACTION DU CURARE EN INJECTION INTRA-ARTERIELLE

A la suite de l'injection intra-artérielle de 30 unités de d. tubocurarine, à côté de l'amélioration fonctionnelle, l'oscillométrie et l'examen objectif du malade, amènent les constatations suivantes :

— une vaso-dilatation périphérique, intense et immédiate.

— une fréquente augmentation du tonus de la paroi artérielle, qui peut durer 24 heures en moyenne, malgré l'amélioration fonctionnelle concomittante.

— une vaso-dilatation prolongée qui lui fait suite.

— dans deux cas une amélioration fonctionnelle et oscillométrique tardive, après un et même deux mois.

Par ailleurs, grâce aux connaissances, recueillies précédemment, concernant la vaso-motricité et le curare, nous pouvons analyser et grouper les éléments sen-

sibles au curare dans le cadre de la circulation artérielle des membres :

1) Au point de vue vasculaire nous avons :

— un élément effecteur : la fibre musculaire lisse.

— un appareil nerveux complexe :

a) vaso-constricteur

— centres autonomes ganglionnaires et cellules interstitielles.

— nerfs et plexus sympathiques adrénergiques.

b) vasodilatateur

— fibres cholinergiques para-sympathiques (vraisemblablement inexistantes au niveau des artères des membres)

fibres cholinergiques directes, sans relai ganglionnaire ;

— fibres histaminergiques (surtout au niveau des artérioles et des capillaires).

2) Au point de vue humoral nous trouvons : l'adrénalinémie, la cholinestérase, l'histamine et les ions potassium.

Quelles peuvent être maintenant les hypothèses plausibles sur le mode d'action du curare ?

1° L'injection intra-artérielle produit un *effet local.*

a) Décharge d'histamine :

Les expériences de COMROE (11), de ROLLASON (68) semblent montrer que l'injection intra-artérielle de curare détermine les mêmes manifestations qu'une décharge d'histamine, dans la circulation du membre. Les ions potassium, libérés aussi à partir des muscles, peuvent également jouer un rôle dilatateur.

b) Sympathectomie et ganglionectomie chimiques :

En 1948 ENRIA reconnaissait au curare une action locale sur la paroi artérielle, et il la situait au niveau « des ganglions autonomes intramuraux. » (16).

ENRIA a constaté, et plusieurs de nos courbes oscillométriques le corroborent, que l'injection de curare est suivie le plus souvent d'une phase de constriction. Puis la vaso-dilatation importante y succède. Rappelons aussi l'incident de l'anesthésiste (68) qui, injectant son curare-pentothal, dans une artère aberrante, déclanche à la fois un spasme important de la radiale et des phénomènes histaminiques.

Ceci ne fait-il pas penser au résultats de la sympathectomie péri-artérielle ? « Vaso-constriction pendant 3 à 6 heures puis phase de vaso-dilatation consécutive durant une quinzaine de jours », écrit LERICHE. (Car cette intervention ne donne des résultats que le temps de l'adaptation des centres autonomes).

LERICHE et ENRIA ont remarqué tous deux le même effet paradoxal sur la vaso-motricité du membre opposé qui manifeste, dans le même moment, nous dit LERICHE (54) « les mêmes variations vaso-constrictives et vaso-dilatatrices ».

Mais quel est le point de vue actuel des cliniciens et expérimentateurs italiens ?

Il n'a pas changé, et ENRIA et ses collaborateurs pensent que le curare a une action essentiellement locale et directe sur les ganglions autonomes intramuraux et sur le plexus syncitial (et non sur la fibre pré-ganglionnaire du sympathique).

Justifiant cette assertion ENRIA énumère : l'absence de troubles généraux, l'effet myolytique très évident sur les seuls muscles du membres traité, la réaction vaso-motrice, immédiate et médiate, qui se limite au territoire injecté.

S'il a pu obtenir l'action spasmolytique et vaso-dilatatrice par l'injection intra-artérielle de Priscol, de Dolantine, de novocaïne, (58) celle-ci est restée toujours passagère, alors que le curare a seul donné des modifications à caractère permanent.

ENRIA est amené à formuler l'hypothèse : « que l'action évidente sur les fibres vaso-motrices s'explique par un mécanisme particulier de modifications biochimiques tissulaires ». (18)

a) Les fibres ou les ganglions vaso-constricteurs intramuraux au contact du curare subiraient des phénomènes de dégénérescence qui les neutraliseraient.

b) En plus, chez les malades affectés de troubles vaso-moteurs périphériques, il existe indubitablement un métabolisme tissulaire local altéré par les conditions circulatoires insuffisantes ; et ENRIA pense que la d. tubocurarine, injectée dans l'artère, pourrait prendre part à une réaction biochimique tissulaire complexe, ou agirait comme l'antidote de quelque produit métabolique, à l'action vaso-constrictrice réflexe.

Le résultat pratique global dépend de deux actions: l'une strictement fonctionnelle : l'inhibition du spasme vasculaire persistant ; l'autre anatomo-pathologique : l'augmentation et la néo-formation d'une circulation collatérale de compensation.

Nous avons vu qu'ENRIA attribue le retard d'amélioration dans les artérites séniles à la moindre élasticité vasculaire des malades.

Quant à la dissociation entre l'amélioration fonctionnelle et le faible gain oscillométrique, en particulier dans nos observations n° 2 et 5, nous pouvons l'expliquer par la perméabilité du réseau des collatérales, libéré du spasme, alors que les pulsations du tronc artériel principal continuent à être limitées par la thrombose, naturellement toujours présente.

2° L'injection intra-artérielle de curare pourrait produire un effet général.

Si la voie intra-artérielle est idéale pour réaliser l'apport local et l'effet immédiat d'un médicament modificateur de la vaso-motricité, elle constitue aussi une voie générale d'introduction dans l'organisme. A ce titre

nous savons qu'elle a la propriété de retarder la diffusion du produit injecté, du fait du barrage capillaire qu'il rencontre (LOEPER) (46). Propriété que notre technique accentue par la mise en place du garrot permettant peut être un certain « stockage » du curare. Et, tant que le catabolisme de cette drogue n'aura pas été élucidé et minuté avec précision, il est permis d'admettre qu'elle peut encore, après dix minutes, diffuser, au moins en partie, dans l'organisme et y jouer son rôle neuro-végétatif. (Nous avons d'ailleurs constaté, et ENRIA également, certaines manifestations générales).

Car LABORIT et CHAILLOT n'ont-ils pas aussi traité avec succès des spasmes artériels par l'injection intramusculaire, puis péri-ganglionnaire, de curare ? Et nous savons que, pour ces auteurs, la drogue réalise une sympathectomie lombaire pré-ganglionnaire. Son action se prolonge également et nous nous souvenons qu'elle se manifeste à son maximum après un décalage de trois à six jours.

Si nous admettons une relative sympathectomie préganglionnaire chimique, nous en induisons la corollaire au niveau du système artériel, et plus précisément des territoires en vaso-constriction :

— Diminution de la sensibilité du muscle circulaire lisse aux médiateurs chimiques.
— Diminution de la sécrétion des fibres adrénergiques.
— Sécrétion normale des fibres cholinergiques directes.
— Diminution de l'activité cholinestérasique sérique.
— Diminution de l'adrénalinémie.

Les trois premiers effets réalisent ainsi une vasodilatation passive et active.

Les deux derniers pourraient avoir une action modificatrice du terrain spasmogène. (Ils mériteraient une

étude biochimique de laboratoire spécialisé) et ils pourraient peut être expliquer, partiellement, l'action retardée du curare dans les observations 5 et 6.

(Signalons ici que le poly-artéritique de l'observation n° 6 malgré une reprise d'activité normale et l'abandon de la trinitrine n'a plus fait de crises d'angor.)

3° Enfin dans une hypothèse éclectique nous pourrions essayer d'interpréter ainsi le mode d'action des injections intra-artérielles de curare :

— La vaso-dilatation immédiate et intense dans le territoire artériolo-capillaire peut dépendre d'une libération d'histamine, d'ions potassium.

— La vaso-constriction variable du tronc artériel principal peut être l'homologue de celle qui suit la sympathectomie périartérielle, et doit traduire l'irritation de l'endartère et des appareils nerveux.

— La vaso-dilatation durable du tronc artériel (plus ou moins traduisible par l'oscillomètre suivant l'état de thrombose) et la vaso-dilatation durable du réseau artériolaire et de suppléance, qui améliorent l'état fonctionnel, semblent être sous la dépendance de la sympathectomie chimique intramurale, selon les travaux de Enria, et peut être aussi sous l'action plus générale du curare au niveau de tous les ganglions du système nerveux autonome. Ce dernier effet entraînerait à la fois une action locale sur le spasme et surtout une modification humorale, selon les travaux de Laborit, qui pourraient amender le terrain spasmogène.

— Les améliorations retardées pourraient relever de cette dernière hypothèse, alors que les bienfaits locaux immédiats n'auraient été que très passagers.

Mais nous sommes ici en plein domaine de l'hypothèse et seuls les résultats constatés font objectivement foi de l'activité du curare.

VII. — CONCLUSIONS

Quel que soit le mode d'action du curare, son efficacité thérapeutique est incontestable. Utilisé a doses infracurarisantes, en injections intra-artérielles selon la méthode d'ENRIA, le curare détient dans les artérites des membres inférieurs, dans la maladie de Raynaud à un degré moindre, et vraisemblablement dans d'autres syndromes angiospastiques, une place de choix entre l'intervention chirurgicale, non toujours possible, et la thérapeutique médicale habituelle, si souvent décevante.

Pour ENRIA (17) cette médication curarique endo-artérielle « doit être considérée comme la thérapeutique vaso-dilatatrice, sympatholytique, qui a l'effet le plus constant et le plus remarquablement durable ». Il en fait l'efficace complément de la thérapeutique chirurgicale sympathique et hormonale, et, même dans le cas de l'amputation inévitable, il lui fait améliorer la circulation, au point de « réduire amplement la limite d'une amputation ».

Et il conclut qu' « étant donnée la simplicité de la technique et l'innocuité absolue du médicament », il propose « d'essayer toujours l'effet thérapeutique de la médication curarique endo-artérielle dans toute forme d'artériopathie, avant d'envisager une intervention chirurgicale quelle qu'elle soit ».

RESUME

1° Les spasmes qui se déclanchent à l'occasion de la thrombose dans une artérite des membres jouent un rôle aggravant de premier plan dans le pronostic de la maladie. Privant un membre, mécaniquement menacé d'ischémie, des ressources de la vicariance par les collatérales et les artères musculaires qui entrent en constriction, ils engendrent un cercle vicieux, qui aggrave la dystrophie de la paroi artérielle et le terrain spasmogène du malade.

Quant à la maladie de Raynaud elle serait une affection vasculaire essentiellement spasmodique, donc purement fonctionnelle à ses débuts. Et c'est ici, la fréquence et la persistance des spasmes qui créent les lésions d'endartérite et les troubles trophiques.

La chirurgie détient la place de choix dans le traitement visant la pathogénie (et parfois l'étiologie) des troubles spasmodiques artériels.

Mais il est des cas ou elle n'est pas applicable et le clinicien doit disposer d'une thérapeutique médicale. Bien que très nombreuses, les médications vaso-dilatatrices, par voie générale, sont le plus souvent décevantes. Par contre l'injection intra-artérielle, qui permet un apport local, direct, de drogues modificatrices de la vaso-motricité, est particulièrement intéressante.

2° Le curare a une action spectaculaire sur le grand appareil de la vie de relation : le système musculaire volontaire qu'il met en paralysie flasque, en le dissociant fonctionnellement de son nerf moteur. Mais le curare a une action moins évidente, mais réelle, sur les appareils de la vie végétative par l'intermédiaire du système neuro-végétatif. A doses curarisantes, mais aussi à des doses qui n'atteignent pas la fonction musculaire volontaire, il agit sur la synapse ganglionnaire des systèmes sympathiques et para-sympathiques. Il en ré-

sulte une certaine « prédominance vagale » que l'on peut utiliser dans des syndromes d'hyper-activité sympathique, ou pour favoriser certains mécanismes physiologiques

3° Injectées dans une artère en vaso-constriction, les doses infra-curarisantes, « neuro-végétatives », de d. tubocurarine ont une action anti-spasmodique et vaso-dilatatrice durable sur le tronc artériel et son réseau artériolaire. Selon ENRIA, créateur de la méthode, il s'agirait d'une ganglionectomie, d'une sympathectomie locale intra-pariétale. Mais il est possible d'envisager une action neuro-végétative, plus générale, qui se surajoute.

Quel que soit le mode d'action, les résultats de cette méthode, dans le traitement des artérites des membres et dans d'autres syndromes artériels spasmodiques, sont excellents. Ils ont le double avantage d'une action le plus souvent rapide, avec amélioration extrême des troubles fonctionnels et trophiques, et d'une action de longue durée qui, avec le recul dont nous disposons à l'heure actuelle, atteint huit mois pour le premier malade traité par deux simples injections intra-artérielles rapprochées.

Nous venons d'aborder ainsi de passionnants côtés de la physio-pathologie vasculaire et de la pharmacodynamie d'une drogue historique, mais a peine domestiquée.

Si ENRIA a pu dire : « Il et permis de croire que le mécanisme d'action du curare est plus complexe qu'on a cru jusqu'ici », LERICHE lui-même admet : « Nous ne connaissons pas exactement le comportement des vaso-moteurs de l'homme ».

Et au terme de ces pages, nous ne saurions trop accorder hommage et admiration au grand précurseur

Claude BERNARD dont le génie scientifique a remarquablement pressenti et éclairé tant de problèmes physiologiques et biochimiques, notamment ceux du curare et de la vaso-motricité.

VU : *Le Président de Thèse,*
P. MERIEL.

VU : *Le Doyen,*
LEFEBVRE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Toulouse, le 27 novembre 1950

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

1 Alam, Anrep, Barsoum. — « Libération of histamin from skeletal muscle by curare ». *J. Physiol.* 1939, XCV, 148.

2 Baisset, Y. Laporte, F. Grèze-Rueff. — « Etude pharmacodynamique de quelques substances curarisantes ». *Toulouse Médical*, n° 11, nov. 49, p. 521-533.

3 Benda R. — « Introduction » d'un numéro consacré au curare. *Semaine des Hôpitaux de Paris*, 2 sept. 48, n° 66, p. 2123.

4 Benda R. et Ph. Maroger, Paillas J. — « Effet broncho-émollient du curare, son utilisation en bronchoscopie ». *Bull. et Mem. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, n° 17 et 18 1947, p. 385.

5 Benda et mêmes auteurs. — « Le curare en bronchoscopie ». *S. H.*, 2 sept. 1948, p. 2140.

6 Bernard Claude. — « Leçons sur les substances toxiques ». *Paris* 1857.

7 Bremer et Titeca. — « Nouvelles recherches sur le mécanisme de l'action curarique ». *Soc. Biol.* 1931 CVII, 253.

8 Broustra-Capdepont R.D. — « Thérapeutique de certains états spasmodiques artériels ». *Thèse Méd. Bordeaux* 1942.

9 Chaillot P.A. — « De l'expérimentation curarique à dose neuro-végétative. Son apport à la connaissance de la physiologie de l'innervation de l'utérus parturient. » *Thèse Méd. Bordeaux* 1948.

10 Cole F. — « The use of curare in anesthesia ». *Anesthesiol.* 1945, VI 48.

11 Comroe Jh., Dripps R.D. — « The histamin like action of curare injected intra cutaneously and intra arterially in man ». *Anesthesiology*, 7, 3 mai 46.

12 Cornil et Mosinger. — « Pathogénie des spasmes vasculaires ». *Archives de Médecine Générale et Coloniale* 1936, n° 4.

13 Cross et Cullen. — « The action of curare on the smooth muscle of the small intestine and the blood pressure ». *Anesthesiol.* 1945, VII, 231.

14 Depaulis (J. M.) — « Curarisation et anesthésie ». *Thèse Méd. Bordeaux* 1947.

15 Everett. — *Journ. Pharmacol. a exp. Ther.* 1948, 92, 236.

16 Enria (Giuseppe). — « Le curare intra-artériel en thérapie vaso-motrice ». *Journées Thérapeutiques Paris* 1948, p. 143, Doin et Cie.

17 Enria (G.). — « Stato attuale dell' arteriotérapia curarica delle affezioni vascolari périferiche ». *Archivio ed Atti della societa Italiana di Chirurgia.* Vol. II. Cinquantunesimo congreso Roma, ottobre-novembre 1949.

18 Enria (G.), Ciocatto (E.), Abeatici (S.), Ferrero (R.) — « Medicazione curarica per via artériosa nelle arteriopatie periferiche. Dati clinici et ricerche sperimentali ». *Archivio Italiano di Chirurgia* Vol. LXXII. Fasc. IV, 1950, p. 219-244.

19 Feldberg et Gaddum. — « The chemical transmitter at synapses in a sympathic ganglion ».

20 Gosse (L.) et Martin (P.) — « Notre expérience de la thérapie tissulaire de Filatov ». *P.M.* du 15 nov. 1950, p. 1270-71.

21 Gray (R. W.) et Gregory. — « The effects of d. tubocurarine chloride on the heart-lung preparation of the dog. » *Anesthesia*, 3, 1er juin 1948.

22 GRIFFITH (H. R.), JOHNSON (G. E.) « The use of curare in general anesthesia ». *Anesthesiol.* 1942 III, 418.

23 HALPERN (B. N.) et G. BOURDON. — « Curare et système neuro-végétatif ». *S. H. Paris* 28 sept. 1948, N° 66, p. 2144-48.

24 HARRIS (M.) and HARRIS, RUTH (S.) — « Effect in vitro of curare and beta erythroidin hydrochloride on cholinestherase of human blood serum ». *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1941, XLVI, 619.

— « Effects in vitro of curare alkaloïds and crude preperation on true and pseudo-cholinestherase ». *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1944, LVI 223.

25 HARROUM, BECKERT et FISCHER. — « The physiologic effect of curare and its use as an adjunct to anesthesia ». *Surg. Gyn. Obst.* 84.491, avril 1947.

26 HEDON. — *Précis de Physiologie*, p. 257.

27 HUGUIER (J.) et LAUBRY (P.) — « Le traitement des thrombo artérites des membres inférieurs ». *La Vie Médicale* n° 10, oct. 1949, p. 7-11.

28 KERN (E.) — « Le curare en anesthésie ». *Masson* 1950.

29 Page 17.

30 Pages 22-23.

31 KURE-KEN. — « Ueber den spinal para-sympathicus ». *Schwable édit.*, Bâle 1931.

32 LABORIT (H.) — « Communication à la Société de Gynécologie et d'Obstétrique ». *Séance du* 1er mars 1946.

33 LABORIT. — « Un nouvel examen biologique : la recherche de l'activité cholinestérasique et ses conséquences en clinique ». *P. M.* 1946, VII, 106.

34 LABORIT. — « Obstétrique et cholinergie ». *Gyn. et Obst.* 1947, XLVI, 298.

35 LABORIT (H.) — « Indications nouvelles d'utilisation du curare en thérapeutique chirurgicale ». *P. M.* N° 14, 6 mars 1948, p. 170-171.

36 LABORIT et CHAILLOT. — « Le curare en obstétrique ». *Journées thérapeutiques de Paris* 1948, p. 109 à 123.

37 LABORIT et CHAILLOT. — « Utilisation du curare à doses neuro-végétatives au cours de l'accouchement eutocique », *P. M.* 19 fév. 1949, N° 12, p. 167.

38 LABORIT et MORAND. — « La mesure de l'activité cholinestérasique du sérum. Mise au point d'une méthode applicable en clinique ». *P. M.* 1947, XII 131.

39 LABORIT et CHAILLOT. — « Sur le traitement des artérites chroniques ». *Journées Th. de Paris* 1948, p. 303-304.

40 LANDEMESSER (C. M.) — « A study of the bronchoconstrictor and histamin action of curarizing drogs ». *Anesthesiology* 8, 5 sept. 1947.

41 LANGLEY. — « The antagonism of curarine and nicotine in skeletal muscle ». *J. of. Physiol.* 1914 XLVIII, 812.

42 LANGLEY et ANDERSON. — « Recherches publiées dans le *Journal of Physiol.* 1899, 1892.

43 LAZORTHES (Guy). — « Le système neuro-vasculaire ». *Masson* 1949.

44 Page 61.

45 Page 222.

46 LEMAIRE (A.), LOEPER (J.) et HOUSSET. — « Les injections intra-artérielles dans le traitement des artérites des membres ». *Journées Th. Paris* 1948, p. 165 à 184.

47 LERICHE (R.) — « Physiologie pathologique et chirurgie des artères ». *Masson et Cie* 1943.

48 Pages 127 et 148.

49 Page 294.

50 LERICHE (R.) — « Physiologie pathologique et traitement chirurgical des maladies artérielles et de la vaso-motricité ». *Masson et Cie* 1945.

51 Pages 28 à 30.

52 Page 182.

53 Page 24.

54 LERICHE (R.) — « Les artérites au point de vue chirurgical ». *Journées Th. de Paris* 1948, p. 151-158. G. Doin, Edit.

55 LUCO (J. V.) et MESA (J.) — « L'action du curare sur le système nerveux autonome ». *Ciencia*, 2, 298, sept. 1941.

56 MAC INTYRE et KING. — « d. curarine chloride and liberation on the vague substance on the turtle heart ». *Fédération. Proc.* 1944, 386, Ao.

57 MAC INTYRE. KING (R.E.) — d. tubocurarien chloride and cholinesterase. *Science* 1943 XCVII, 69.

58 MALAN et ENRIA. — « Terepia endo-artériosa ». *Torino* 1947.

59 MASSAT (H.) — « Contribution à l'étude de l'analgésie obstétricale par l'association Dolosal 3697 R. P. ». *Ouest Médical*, n° 4, 25 février 1950.

60 MAUTNER (H.) et LUISADA (A.) — « Antagonist effect of asphyxia to curare paralysis of the vagus nerve ». *Pharmacol. et exper. therap.* 72, 386, août 1941.

61 PEARLSTEIN (M. A.) et WEINGLASS (A.) — « Fatal effects of prolonged complete curarisation ». *Am. J. Dis. Child*, mai 1944 LXVII 360.

62 PICK et UNNA. — « The effects of curare and curare-like subtances on the central nervous system ». *J. Pharmacol.* 1945, LXXXIII.

63 POLONOVSKI (M.) — « De la tubocurarine aux curarisants de synthèse ». *Journées Th. Paris* 1948, p. 20 à 23. G. Doin et Cie, édit.

64 PRESCOT, ORGANE, ROWBOTHAM. — « Tubocurarine chloride as an adjunct to anesthesia ». *Lancet* 1946, CCLI 80.

65 REBOUL (H.), LAUBRY (P.) — « Les endartériectomies, traitement des gangrènes par artérites chroniques ». *La Vie Médicale* n° 10, oct. 49, p. 11-29.

66 RICHET (Ch.) et SOURDEL (B. M.) — *Journal Médical français*, févr. 1949.

67 RIETTI (F.) — « Les médications de la paroi artérielle ». *Jour. Th. de Paris* 1948, p. 235-262. Doin, édit.

68 ROLLASON (W. N.) — « Injection intra-artérielle de mélange de thiopentone et de curare ». *British Medical Journal*, 4666, 10 juin 1950, p. 1350.

69 ROMEUF. — « La thérapeutique des artérites par les injections de gaz thermaux ». *La Vie Médicale*, n° 10, oct. 49, p. 33-36.

70 RUSKIN (A.), ENALT (J.), DECHERD (G.) — « The electro-cardiogram of curarised humans patients». *Dis. Nerv. Syst.* 1943, IV 335.

71 SCHLESSINGER. — « Arch. of Neurology and psychiatry ». Mai 1946.

72 SCHLESSINGER (E. B.) — « Recent advances in the use of curare in clinical practice ». *Bull. of the N. Y. Acad. of Med.* 1946 XXII, 520.

73 SMITH (S.), BROWN (H. O.), TOMAN et GOODMAN. « The lack of cerebral effects of d. tubocurarine ». *Anesthesiology*, 8, 1 janvier 1947, p. 1-14.

74 SOULA (L. C.) — *Précis de physiologie*, p. 1034.

75 SUROT (G.) et MAX SUREAU. — « Contribution à l'étude du curare à doses non curarisantes en obsté-

trique au cours de la période d'expulsion ». *Bull. de l'Assoc. des Gyn. et Obst. de langue française*. Tome I, n° 3 1949, p. 270.

76 TOURNADE, HERMANN et JOURDAN. — « Curare et adrénaline sécrétion ». *C. R. Soc. Biol.* 1931, CVI 341.

77 VIGNES (H.) — « L'emploi du curare en obstétrique ». *Sem. Hôp. Paris*, 18 juillet 1950, p. 2578-2581.

78 WALL. — « The Ur. a cutan. » *Rev.* 1947, 51.

79 WEERDT (W. L.) (De). — « Le curare en chirurgie gynécologique et obstétricale ». *Journées Th. de Paris* 1948, p. 133.

80 WEST (R.) — « The action of curare on the respiratory mechanies ». *J. Physiol.* 1938, XCL 437.

81 WOOLLEY (L. F.) — Immediat circulatory and respiration effects of convulsive shock ». *J. Nerv. et Ment. Dis.* 100, 1 July 1944.

Publications du Service

MÉRIEL (P.) et GALINIER (F.) — « A propos du traitement des artérites par le curare ». *Soc. Franç. Cardiol.*, déc. 1949.

MÉRIEL (P.) et GALINIER (F.) — « Le curare intra-artériel dans le traitement des artérites et des syndromes vasomoteurs artériels ». Nov. 1950. A pa-

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 9

PREMIERE PARTIE :

IMPORTANCE DU SPASME ARTERIEL DANS LES ARTERITES 14

RAPPEL DE PHYSIOLOGIE VASOMOTRICE :

Le Tonus artériel 13

LE SPASME ARTÉRIEL 20

IMPORTANCE DU SPASME ARTÉRIEL DANS LES THROMBOARTÉRITES 26

IMPORTANCE DU SPASME DANS LA MALADIE DE RAYNAUD 29

LA THÉRAPEUTIQUE DU SPASME DANS LES ARTÉRITES 32

DEUXIEME PARTIE :

LE CURARE 41

GÉNÉRALITÉS 43

Historique 43

Physico-chimie 44

Voies d'introductions 47

PHYSIOLOGIE DU CURARE 48

Action sur les Appareils de la vie de relation 49

Action sur les Appareils de la vie végétative 55

Lieu d'Action du curare sur l'organisation végétative 63

INTÉRÊT DES DOSES NEUROVÉGÉTATIVES DE CURARE 76

Pharmacodynamie des doses neuro-végétatives 77

APPLICATION A LA THÉRAPEUTIQUE 80

TROISIEME PARTIE :

LE CURARE INTRA-ARTERIEL DANS LE TRAITEMENT DES ARTERITES DES MEMBRES 85

ORIGINE DE LA MÉTHODE 87

OBSERVATIONS 90

COMMENTAIRES DES RÉSULTATS 102

TECHNIQUE OPÉRATOIRE 103

LES TRAVAUX D'ENRIA DEPUIS 1948 105

ESSAI SUR LE MODE D'ACTION 109

CONCLUSIONS 115

RESUME 116

BIBLIOGRAPHIE 119